

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

神経変性疾患領域の基盤的調査研究

令和3年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中島健二

令和4（2022）年5月

I. 総括研究報告

神経変性疾患領域の基盤的調査研究に関する研究 研究代表者 中島健二	-----	1
(資料) 資料 1. 令和 3 年度班会議 (令和 3 年 12 月 3 日-4 日) プログラム	-----	13
資料 2. 令和 3 年度ワークショップ (令和 3 年 7 月 9 日) プログラム	-----	15
資料 3. 研究班ホームページ (http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/)	-----	16
(「大脳皮質基底核症候群 (PSP) 診療マニュアル 2022.」掲載情報紹介)		
資料 4. 日本神経学会：診断基準等の学会承認	-----	17
資料 5. 指定難病「神経変性疾患」：修正された診断基準・重症度	-----	19
資料 6. レジストリ、コホート研究の進捗状況	-----	32
資料 7. 診療ガイドラインの作成状況	-----	32

II. 分担研究報告

1. 本邦家族性 ALS の臨床像と遺伝学的背景	-----	33
青木 正志		
2. 筋萎縮性側索硬化症における上位運動ニューロン徴候と運動野興奮性増大	-----	39
桑原 聡		
3. JaCALS の現状と今後の展開について	-----	42
祖父江 元		
4. 4 リポートタウオパチー、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭葉変性症における TDP-43 病理を介した共通病態の解明	-----	46
祖父江 元		
5. 「パーキンソン病の療養の手引き」の改訂について	-----	48
高橋 良輔		
6. 神経変性疾患の網羅的ゲノムシーケンス解析に関する研究	-----	51
辻 省次		
7. 脳内鉄沈着を伴う神経変性症(NBIA)の検討、PD の検討、不随意運動グループ統括に関する研究	-----	53
戸田 達史		
8. JALPAC レジストリ研究で診断し得た <i>BSN</i> 遺伝子変異剖検例に関する研究	-----	54
長谷川 一子		
9. ハンチントン病、遺伝性ジストニア、NBIA などに関する研究	-----	57
長谷川 一子		
10. 移行医療に関する進捗状況	-----	61
長谷川 一子		
11. 大脳皮質基底核変性症における CBD pathology を示唆する所見および CBD 臨床診断基準の検証 ～ Japanese validation study of corticobasal degeneration (J-VAC study)	-----	65

饗場 郁子

1 2. 進行性核上性麻痺, 大脳皮質基底核変性症の疫学・患者調査及び研究基盤構築	69
池内 健	
1 3. ALS 患者、家族への病状説明に関する調査結果	72
和泉 唯信	
1 4. EPI-589 の筋萎縮性側索硬化症を対象とした探索的医師主導試験について	73
和泉 唯信	
1 5. ジストニアと進行性核上性麻痺	74
和泉 唯信	
1 6. ALS の早期診断への発症部位, 初診標榜科の影響に関する研究	75
小野寺 理	
1 7. 大量メチルコバラミン筋注による ALS の治療薬開発研究	78
梶 龍児	
1 8. Japan Dystonia Consortium について	80
梶 龍児	
1 9. 難病医療ネットワーク事業 (難病医療提供体制整備事業) の実態～都道府県アンケートより 5 年後の追跡調査～	81
磯部 紀子	
2 0. 紀伊 ALS/PDC レジストリ構築と自然史の解析	86
小久保 康昌	
2 1. NDB サンプリングデータを用いたパーキンソン病治療の解析	89
小島原 典子	
2 2. 脊髄性筋萎縮症の治療における有効性評価の検討	94
齋藤 加代子	
2 3. 大脳皮質基底核症候群 (CBS) における 4R-tauopathy を示唆する所見および 4R-tauopathy の診断基準の検証に関する研究	97
下畑 享良	
2 4. パーキンソン病運動症状発症前 biomarker の特定に向けた RBD 前向きコホート研究: J-PPMI	98
高橋 祐二	
2 5. パーキンソン病および関連疾患における前駆症状について	99
武田 篤	
2 6. Perry 症候群の検討	101
坪井 義夫	
2 7. 緩徐進行性神経筋疾患における装着型サイボーグ HAL を使ったサイバニクス治療による歩行機能の改善について: 有効性と安全性に関する多施設共同無作為化対照クロスオーバー試験 (NCY-3001) 結果の紹介及び長期効果と安全性についての考え方	104
中島 孝	
2 8. 神経有棘赤血球症に関する研究	107

中村 雅之	
29. Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) に関する検討	110
能登 祐一	
30. 脊髄髄膜瘤患者における小児成人期移行期医療	111
野中 雄一郎	
31. 脊髄髄膜瘤のレセプトデーからみた移行期医療の問題	112
埜中 正博	
32. パーキンソン病の3次元遠隔医療システムを構築する	113
服部 信孝	
33. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) および進行性核上性麻痺 (PSP) の病型分類の確立	116
花島 律子	
34. 特発性基底核石灰化症 (IBGC)	119
保住 功	
35. パーキンソン病の臨床研究	121
望月 秀樹	
36. 指定難病に認定された PLS 症例の解析	123
森田 光哉	
37. レセプトデータを用いた脊髄空洞症における移行期医療の実態調査	125
矢部 一郎	
38. 成人発症の遺伝性神経・筋疾患の発症前診断に関する全国調査に関する研究	129
矢部 一郎	
39. 本態性振戦 (重症) に関する研究	131
古和 久典	
40. 進行性核上性麻痺に対する短期集中リハビリテーション効果の検討	132
古和 久典	
41. 若年性パーキンソニズム: PRKN 変異剖検例の分子遺伝学と神経病理学的解析	133
柿田 明美	
42. ¹²³ I-MIBG 心筋シンチグラフィの診断能実証研究	135
齊藤 祐子	
43. 進行性核上性麻痺 (PSP) の皮質病変	137
岩崎 靖	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	143

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総括研究報告書

神経変性疾患領域の基盤的調査研究

研究代表者 中島健二 独立行政法人国立病院機構松江医療センター 名誉院長

研究要旨

神経変性疾患領域の1)球脊髄性筋萎縮症、2)筋萎縮性側索硬化症、3)脊髄性筋萎縮症、4)原発性側索硬化症、5)進行性核上性麻痺、6)Parkinson病、7)大脳皮質基底核変性症、8)Huntington病、9)神経有棘赤血球症、10)Charcot-Marie-Tooth病、11)特発性基底核石灰化症、12)脊髄空洞症、13)脊髄髄膜瘤、14)遺伝性ジストニア、15)脳内鉄沈着神経変性症、16)Perry病、17)前頭側頭葉変性症、18)紀伊筋萎縮性側索硬化症/Parkinson認知症複合、19)家族性本態性振戦(重症)の19疾患を対象とし、実態・疫学調査や、レジストリ研究を行い、診断基準や重症度分類の作成・改訂、診療ガイドラインの改訂・作成について検討を行った。

研究分担者：

氏名 青木 正志
 所属・職 国立大学法人東北大学大学院医学系研究科・教授
 氏名 桑原 聡
 所属・職 国立大学法人千葉大学大学院医学研究院・教授
 氏名 祖父江 元
 所属・職 愛知医科大学・学長
 氏名 高橋 良輔
 所属・職 国立大学法人京都大学大学院医学研究科・教授
 氏名 辻 省次
 所属・職 国立大学法人東京大学医学部附属病院・特任教授
 氏名 戸田 達史
 所属・職 国立大学法人東京大学医学部附属病院脳神経内科・教授
 氏名 長谷川 一子
 所属・職 独立行政法人国立病院機構相模原病院神経内科/神経難病研究室・医長/室長
 氏名 饗場 郁子
 所属・職 独立行政法人国立病院機構東名古屋病院脳神経内科・臨床研究部長
 氏名 池内 健
 所属・職 国立大学法人新潟大学脳研究所・教授
 氏名 和泉唯信
 所属・職 国立大学法人徳島大学大学院医歯薬学研究部・教授
 氏名 小野寺 理
 所属・職 国立大学法人新潟大学脳研究所・教授

氏名 梶 龍兒
 所属・職 国立大学法人徳島大学大学院医歯薬学研究部・特命教授
 氏名 磯部 紀子
 所属・職 国立大学法人九州大学大学院医学研究院・教授
 氏名 小久保 康昌
 所属・職 国立大学法人三重大学大学院地域イノベーション学研究所・招へい教授
 氏名 小島原 典子
 所属・職 静岡社会健康医学大学院大学・教授
 氏名 斎藤 加代子
 所属・職 東京女子医科大学医学部・特任教授
 氏名 下畑 享良
 所属・職 国立大学法人東海国立大学機構岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野・教授
 氏名 高橋 祐二
 所属・職 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院・特命副院長・脳神経内科診療部長
 氏名 武田 篤
 所属・職 独立行政法人国立病院機構仙台西多賀病院・院長
 氏名 坪井 義夫
 所属・職 福岡大学医学部・教授
 氏名 中島 孝
 所属・職 独立行政法人国立病院機構新潟病院・脳神経内科・院長
 氏名 中村 雅之
 所属・職 国立大学法人鹿児島大学学術研究院医

歯学域医学系・教授

氏名 能登 祐一
所属・職 京都府公立大学法人京都府立医科大学大学院医学研究科・助教

氏名 野中 雄一郎
所属・職 東京慈恵会医科大学医学部・講師

氏名 埜中 正博
所属・職 関西医科大学医学部・診療教授

氏名 服部 信孝
所属・職 順天堂大学大学院医学研究科・教授

氏名 花島 律子
所属・職 国立大学法人鳥取大学医学部・教授

氏名 保住 功
所属・職 岐阜薬科大学薬学部・特命教授

氏名 望月 秀樹
所属・職 国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科・教授

氏名 森田 光哉
所属・職 自治医科大学医学部・准教授

氏名 矢部 一郎
所属・職 国立大学法人北海道大学大学院医学研究科・教授

氏名 古和 久典
所属・職 独立行政法人国立病院機構松江医療センター・副院長

氏名 柿田 明美
所属・職 国立大学法人新潟大学脳研究所・教授

氏名 斎藤 裕子
所属・職 地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター・老年病理学研究チーム・老年病理学研究チーム・研究部長

氏名 岩崎 靖
所属・職 愛知医科大学加齢医科学研究所・教授

A. 研究目的

「神経変性疾患領域の基盤的調査研究」班(以下、神経変性班)は、1)球脊髄性筋萎縮症(SBMA)、2)筋萎縮性側索硬化症(ALS)、3)脊髄性筋萎縮症(SMA)、4)原発性側索硬化症(PLS)、5)進行性核上性麻痺(PSP)、6)Parkinson病(PD)、7)大脳皮質基底核変性症(CBD)、8)Huntington病(HD)、9)神経有棘赤血球症(NA)、10)Charcot-Marie-Tooth病(CMT)、11)特発性基底核石灰化症(IBGC)、12)脊髄空洞症、13)脊髄髄膜瘤、14)遺伝性ジストニア、15)脳内鉄沈着神経変性症(NBIA)、16)Perry病、17)前頭側頭葉変性症(FTLD)、18)紀伊筋萎縮性側索硬化症/Parkinson認知症複合(紀伊ALS/PDC)、19)家族性本態性振戦(重症)(ET)を対象として政策研究を実施した(1)~(17)が指定難病に指定)。これらの疾

患について、疫学調査による実態把握、患者レジストリの構築、患者情報・生体試料の収集、診断基準・重症度分類の改訂について検討し、診療ガイドライン(GL)・診療マニュアルの作成・改訂により難病医療の均てん化や療養の改善を図り、診療体制の整備も検討し、我が国における診療向上と厚生行政施策に貢献することを目的として、研究を進めた。

B. 研究方法

- 1) 診断基準や重症度分類について、国際的に使用されている基準・分類を参考にすると共に我が国の知見も加え、我が国における神経変性疾患医療に適した診断基準・重症度分類の作成に向けて検討した。
- 2) 令和3年度には、指定難病の診断基準・重症度分類の修正などに関する検討が実施された。当研究班が担当する指定難病17疾患について、各疾患が対応する疾病構成、疾患名、診断基準・重症度について検討し、修正状況により学会承認を得、難病対策課に意見を提出した。
- 3) 患者レジストリを構築し、個人情報管理を厳重に行いながら臨床調査個人票も活用した患者・疫学調査を進めると共に、患者・自然歴調査と共に生体試料・ゲノムの収集も進めた。
- 4) 神経変性疾患の診断における臨床評価法や報告されている生化学的・神経画像的・遺伝子検査などの有用性を検討した。
- 5) 神経変性疾患は臨床診断と病理診断が解離する例が少なくないことが指摘されており、両者の比較検討による臨床診断基準についても検討した。
- 6) 遺伝子診断の体制、神経難病診療支援体制・療養支援体制や神経病理診断体制、リハビリテーションについても検討した。
- 7) 遺伝子検査、リハビリテーションなど、神経変性疾患に共通する話題に関する共同研究に向けて横断的研究グループについても検討した。
- 8) 研究班としての共同研究を進めるため、対象疾患を4グループに分けて共同研究案を検討する体制を構築した。今後、本研究班全体での共同研究を進める予定である。疾患の関連性と各研究者の専門性から、各研究者の多くが複数のグループに参加して共同研究案を検討する構成となった。

9) 診療GLの作成・改訂について、関連学会やAMEDなどの関連研究班と連携して検討した。

10) 患者・家族の啓発・理解向上・支援に向けて、療養の手引き、ケアマニュアルを作成してきており、その普及を進めた。

11) 研究分担者の研究について、12月に令和3年度班会議を開催(資料1)して報告を受けて検討した。また、研究実施にあたり、関連研究の話題について、7月にワークショップとして意見交換を行った(資料2)。また、研究班活動について研究班ホームページ(Hp)に記載して周知を図った(資料3)。

(倫理面への配慮)

研究実施に際しては研究対象者への人権に配慮し、関連する指針を遵守し、本「神経変性疾患領域の基盤的調査研究」全体に関して独立行政法人国立病院機構松江医療センター倫理委員会により承認を得、研究分担者などによる個別的研究について、必要に応じて各施設で関連する指針を遵守して審査を受け、研究を実施した。

C. 研究結果

本年度の研究結果を示す。なお、本稿で示しているそれぞれの分担研究の詳細は、各班員の分担研究報告で示されている。

1. 指定難病の診断基準、重症度分類

令和3年度には指定難病の診断基準・重症度分類についての見直しを含めた検討がされた。神経変性班が担当する19疾患のうち17疾患が指定難病として指定されており、これらについて疾患名の決定や修正(脳内鉄沈着神経変性症(NBIA)、Perry病)、各指定難病が対象とする構成疾病の変更(遺伝性ジストニアとNBIA)、各疾患の診断基準・重症度分類について確認・検討を行い、治療などの研究の進歩に伴って大きな変更を要す疾病、若干の字句や表現の修正、あるいは、変更しない場合も含めて、意見を厚労省難病対策課に提出し、意見交換を行った。大きな修正の場合には、関連学会である日本神経学会の学会承認を受けた。資料4、5に、学会承認(資料4)を得た疾患の診断基準・重症度(資料5)を示す。

2. 各疾患に関する研究結果

1) 球脊髄性筋萎縮症(SBMA)

現行の指定難病SBMAの診断基準の確認を行った。また、以前から進めているリ्यूプロレリン酢酸塩使用SBMA例の臨床情報収集を、継続して進めた。

2) 筋萎縮性側索硬化症(ALS)

A) 指定難病診断基準の検討

指定難病ALS診断基準について、軽微ではあるが修正を検討し、意見を提出した。

B) 診断に関する検討

閾値追跡法を用いた経頭蓋2連発磁気刺激検査は運動野興奮性を詳細に評価できる検査手法として、これまで検査法のなかった上位運動ニューロン障害の評価法として有用性が指摘されている。そこで、日本人ALS症例において検討し、日本人ALSにおいても、上位運動ニューロン機能障害の検出に有用である可能性を確認した。

C) レジストリ(JaCALS)研究

我が国の32施設が参加して多施設共同レジストリJaCALSの構築、運用を行った。2,080例の患者登録を行い、SNPアレイ1,500例、全エクソーム解析1,100例、全ゲノム解析500例のゲノム解析データを取得している。新規に発出されたレジストリ基準に沿う形で利活用できる大規模ALS患者レジストリ体制を整えた。

D) 遺伝子診断に関する検討

a) JaCALSで蓄積したゲノム情報に関する解析を進め、孤発性ALS発症に関連する可能性のある遺伝子検索を行った。大規模臨床ゲノムデータを網羅的に用いた解析などにより、孤発性ALSの発症、進行、予後を規定する因子を明らかにし、病態解析や治療薬スクリーニング、検証に向けて、検討を進めた(論文発表1)。

b) 家族性ALS全151家系について、運動ニューロン疾患関連遺伝子のターゲット・リシークエンス解析とエクソーム解析を実施し、全家系の47%(71家系)で原因遺伝子変異を同定した。

E) ALSにおける認知機能障害の簡便な把握法

ALSにおける認知機能障害の簡便な把握法としてALS-FTD-Questionnaire (ALS-FTD-Q)、Edinburgh cognitive and behavioral ALS screen (ECAS)の有用性を報告してきたが、それを踏まえて言語の簡易スクリーニング検査(Ver. 1)を完成させPC上での施行を可能とした(論文発表2)。

F) 神経病理学的解析

臨床病理学的に顕著な左右差を示す2症例を対象に、上位・下位運動ニューロンの病変の進展様式について解析し論文発表した。臨床徴候に対応した病変の左右差が上位・下位運動ニューロンに認められ、更にこれに対応したpTDP-43の蓄積が認められた(論文発表3)。

G) 病状説明・安楽死などに関するアンケート調査

アンケート調査にて、病状説明時間は約45分が適切と考えられ、心理ケア・社会福祉やセカンドオピニオン等の支援的な話しもすると不安感が少なくなり、安楽死に関しては患者・家族の6割以上が法制度化を希望していた(論文発表4)。

H) 診断までの期間の調査

早期診断のために、入院し診断確定した142例を対象に、後方視的検索を行った。上肢近位型が受診までの期間が長い傾向があり、整形外科・耳鼻科初診例で診断までの期間が長い傾向があった。脳神経内科でも確定診断には約半年を要していた。診断までの期間の縮を計る必要がある。

I) 治療に関する検討

a) 大量メチルコバラミン筋注

発症1年未満のALS患者を対象に「高用量E030の筋萎縮性側索硬化症に対する第三相試験」を実施した。治療期16週間のALSFRS-R合計点の変化量はメチルコバラミン群で進行が43%抑制され、高い安全性を示した。

b) 新しい抗酸化薬EPI-589

孤発性ALS患者を対象とした検討を、2021年9月より患者の組み入れ開始し、2022年5月に患者組み入れを完了する予定である。

J) ALS診療ガイドライン作成

10回のオンライン会議、メール審議、Clinical Question (CQ) に関する独立パネル委員会委員と協

議を重ね、CQ 2項目とQ&A 10項目からなる全文と巻末資料の作成を完了し、事務局最終校正中である。

3) 脊髄性筋萎縮症 (SMA)

A) 指定難病・小児慢性特定疾病におけるSMA診断基準・重症度分類の検討

遺伝子診断の進歩や新たな治療薬の登場など、最近の進歩を踏まえて作成し、すでに2021年2月に学会承認を得た指定難病・小児慢性特定疾病における診断基準(案)を難病対策課に提出して意見交換を行った(資料5)。

B) 臨床実態の評価と解析

SMAの自然史、臨床実態を把握し、治療薬の有効性評価、診療アルゴリズム作成の基礎的データとすることを目的にSMA患者の疫学調査を実施し、結果を論文報告した(論文発表5)。

C) 患者レジストリ

2022年3月にて292例の登録を得た。男性156(53%)、女性136(47%)、I型120(41%)、II型114(39%)、III型43(15%)、IV型10(4%)、未発症3(1%)であった。年齢別では2-5歳の登録者が79と最も多かった。遺伝学的検査は279例(96%)で実施されていた。

D) バイオマーカーの開発

イメージングフローサイトメトリ(IFC)を改良し、低分子経口薬の投与におけるバイオマーカーとしてのSMN蛋白測定を実施した。

E) 「SMA診療の手引き」の作成を進めている

4) 原発性側索硬化症 (PLS)

A) 現行の指定難病診断基準の確認・検討を行った。

B) 本邦におけるPLSの臨床像に関する解析

PLSと認定された2014年-2020年の「臨床調査個人票」のデータを解析した。新規登録は144例あり、発症年齢は男性60.7±12.8才、女性62.8±11.2才であった。ADLは比較的保たれていることが推測され、経過は緩徐進行性であることが推測された。

C) 神経病理学的検討

臨床的にPLSが疑われ、病理学的にPSPと診断された2例のPSP-PLSにおける病変分布を病理学的に明らかにした。臨床的に左右差を伴う一側上下肢の運動

障害と錐体路徴候で発症し、緩徐に進行した。左右差を示す運動障害を主徴とするPSPの存在に留意が必要であることを明らかにした。

5) 進行性核上性麻痺 (PSP)

A) 現行の指定難病診断基準の検討を行った。

B) レジストリ (JALPAC) 研究

AMED「進行性核上性麻痺及び類縁疾患を対象とした多施設共同コホート研究によるバイオマーカー開発と自然歴の解明」(2014年～2017年)、「進行性核上性麻痺と関連タウオパチーの患者レジストリと試料レポジトリを活用した診療エビデンスの構築」(2018年～2020年)、「進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症を対象とした多施設共同前向きコホート研究により質の高い診療エビデンスの構築」(2021年～2023年)などの実用化研究班(研究代表者:池内健)と連携し、全国45施設から患者レジストリ JALPAC (Japanese Longitudinal Biomarker Study of PSP and CBD: JALPAC) 研究を進めた。初回登録が本年度で376例 (PSP: 217例) となった。複数回登録の経過登録は延べ679例である。血液、脳脊髄液、ゲノム、画像なども収集した。

C) 特定医療費受給者票解析

特定医療費受給者数からみたPSPの患者動向は、2015年 (PSP: 8, 895人) から2019年 (PSP: 11, 615人) にかけて増加傾向にあった。特に高齢者層 (75歳以降) での患者数の増加が認められた。

D) 神経病理学的検討

PSP患者の病早期の病理像に関する解析を行い、神経細胞脱落とタウ病変の程度と分布を明らかにした (論文発表6)。

2例の左右差を示す運動障害を主徴とするPSP-PLSの存在に留意が必要であることを示した。

E) 治療に関する検討

短期集中リハビリテーションによる改善効果を認め、反復実施の有用性が示唆された。

F) 診療ガイドライン

令和2年8月に日本神経治療学会と連携して診療ガイドラインを発行しており、その周知を図った。

6) Parkinson病 (PD)

A) 現行の指定難病診断基準の検討を行った。

B) 診断基準、ガイドラインの策定に向けての検討
PDにおいては、研究目的別、施設別にレジストリが立ち上げられている。それらのレジストリを活用した臨床的解析研究も進行中である。

a) J-PPMI

レム期睡眠行動異常症 (RBD) の前向きコホートであるJ-PPMI研究では、6年間で104例中5例が研究中止、12例がシヌクレイノパチー (PD6例、Lewy小体型認知症4例、多系統萎縮症1例、分類不能認知症1例) を発症し、1例のLewy小体型認知症剖検例で臨床経過との対応を確認した。NCNP通院例45例については全エクソーム解析を実施した。蓄積した生体試料の利活用体制を確立した。

b) prodromal PD症状の有用性の検討

構造化インタビューを用い、Lewy小体病の診断に有用なprodromal PD症状の探索および診断への有用性を解析した。軽症幻覚は2年以内のLewy小体病出現に関連していた。軽症幻覚は問診でもとらえやすい症状であり、prodromal PDの早期発見に寄与する可能性が考えられた。

c) ウェアラブルデバイスの開発

安価で簡便な光学的三次元スキャナー・拡張現実技術を用いた、双方向性3次元遠隔診療システムを開発した。離れた距離にある介護施設と病院間で3次元オンライン通信が可能であり、双方向性3次元オンライン診療システムによる通信・解析が可能であることが示された (論文発表7)。

d) PDにおける幻視に関する臨床的解析

PD関連疾患レジストリにおいて6年間で900例の臨床データを蓄積して幻視に関する解析を行い、内側前頭前野と左紡錘状回の機能的結合低下とパレイドリア錯視が相関することを明らかにした。

C) 病理学的検討、遺伝学的解析と臨床関連の解析

a) 若年性PDについての解析

8例のPRKN変異剖検例を対象に分子病理学的解析を行い、中脳黒質の神経細胞脱落の特徴が共通しており、臨床病理像にはParkin蛋白の減少

が関与していると推察された。

- b) 123I-MIBG心筋シンチグラフィ診断能の検討
高齢者ブレインバンク剖検コホート登録連続開頭剖検症例を用いてLewy小体病（LBD）診断における¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィの診断能を検討し、LBDに対して高い特異性を持ち、確定診断指標となり得ることを病理学的に証明し、報告した（論文発表8）。

- D) 処方状況に関するNDBサンプリングデータ解析
外来患者では、抗コリン薬（34.0%）、レボドパ含有製剤（27.2%）、ドパミン受容体刺激薬（16.0%）が多かった。10種類以上の抗パーキンソン薬を処方されている人は75歳未満の方が多かった。

- E) 療養の手引きの改訂

平成28年度に「パーキンソン病の療養の手引き」改定版を発行した。その後、新たな薬剤（オピカボン、ラサギリン、ロピニロール貼付剤）、レボドパ・カルビドパ経腸療法、MRIガイド下集束超音波治療（FUS: Focused ultrasound）などが利用可能となり、診療が進歩している。このような状況から、改訂版を作成する検討を開始し、執筆者候補者の検討を行った。

7) 大脳皮質基底核変性症（CBD）

- A) 現行の指定難病診断基準の検討を行った。
B) J-VAC研究

大脳皮質基底核症候群（corticobasal syndrome: CBS）におけるArmstrong基準の感度、4R-tauopathyの診断基準の感度は高いが、特異度低く、より特異度の高い診断基準を作成する必要がある。またCBSの背景病理が4R-tauopathyか否かを生前に予測する臨床症候を同定できなかった。

- C) レジストリ（JALPAC）研究

CBDはPSPと同じタウオパチーであり、JALPAC研究においてレジストリ研究も進めており、82例のCBD/CBSを収集している。

- D) 特定医療費受給者数からみたCBDの患者動向

2015年（CBD: 3,952人）から2019年（CBD: 4,435人）にかけて増加傾向にあった。特に高齢者層（75歳以降）での患者数の増加が認められた。

- E) 神経病理学的検討

TDP-43病理と神経変性との関連について解析し、神経細胞脱落と神経細胞におけるTDP-43の蓄積が有意に相関していることを明らかにした。

- F) 診断の手引きの作成

「大脳皮質基底核変性症（CBD）の診療の手引き」を作成し、研究班Hp（<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/>）に掲載した（http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/pdffiles/716880CBD_20220328.pdf）。

8) Huntington病（HD）

- A) 指定難病診断基準の検討

HDの指定難病診断基準を修正し、日本神経学会の承認を得（資料4）、難病対策課に提出して協議した（資料5）。

- B) レジストリ

本研究班として参加する難病プラットフォームにて進める予定で、倫理申請などをほぼ終了し、近く、収集を開始する。

- C) 診療GL

令和2年7月に発行した「Huntington病の診断、治療、療養の手引き」の普及を図った。研究班Hpにも掲載して、普及に努めた（https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsnt/37/1/37_61/_article/-char/ja）。

9) 神経有棘赤血球症（NA）

- A) 指定難病診断基準の検討

NAの指定難病診断基準を修正し、日本神経学会の学会承認を得て、難病対策課に提出し、意見交換した（資料4, 5）。

- B) 診断基準の改訂に向けての検討

新たに4名のNAの分子的診断を確定し、累計81名の分子診断を行なった。NAに対する追跡調査個人票を作成し、自然史の追跡を開始した。

- C) 診療GL・診療の手引きの作成・改訂への検討

診療ガイドライン・診療の手引きの作成について検討を開始した。診療の手引きは神経変性班Hpに掲載しており（<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/yuu/kyokusekkekyuu.pdf>）、その改訂作業を検討した。

10) Charcot-Marie-Tooth病 (CMT)

A) 指定難病診断基準・重症度分類の検討

他の神経変性疾患領域の重症度分類である modified Rankin Scaleを用いることを提案し、日本神経学会による学会承認を受け、意見を提出した(資料4, 5)。

B) 患者レジストリCMTPR研究を進めた。

C) 評価法の検討

CMT1A患者において、Automatic thresholding methodsという新規評価方法により筋輝度の異常を検出すること、またそのパラメーターが疾患重症度と相関することを明らかにした(論文発表9)。

11) 特発性基底核石灰化症 (IBGC)

A) 指定難病診断基準の検討

診断基準更新案を作成し、日本神経学会から承認を受け、意見を難病対策課に提出して意見交換した(資料4, 5)。

B) IBGC患者の疫学調査と半構成的面接

IBGC患者における頭痛の頻度は33%で、一般人の頻度と差はなかったが、生活上の支障が認められた。詳細なメカニズムは不明であるが、持続時間や分子病態から血管性と考えられた(論文発表10)。

C) 遺伝子解析

家族例・いとこ婚・特殊例の遺伝子解析を行った。

D) レジストリ研究

難病プラットフォームへの登録準備を行った。

E) 診療の手引きの作成

「脳内石灰化症診療の手引き2021」の要望に関するアンケートに基づいて改修し、エビデンスを創出し、特発性基底核石灰化症 (IBGC) に特化した診療の手引きの原案を作成した。

F) 治療的検討

治療への応用も含めた検討も実施した(論文報告11)。

12) 脊髄空洞症

A) 現行の指定難病診断基準の確認・検討を行った。

B) 小児成人期移行医療の検討

JMDC社より2005年5月～2020年3月の間に1度でも

脊髄空洞症の病名が登録されている患者1239名のレセプトデータの提供を受け、移行医療について解析した。15歳以降も小児科へ通院している患者の存在が確認された。小児科から成人科へ移行できた例とできていない例の間で診療内容の大きな差は認めず、重症度以外の要因が移行を妨げている可能性があると考えられた。今後、投薬内容や通院先の医療機関の規模なども加えた検討を行う。

13) 脊髄髄膜瘤

A) 現行の指定難病診断基準について検討した。

B) 小児成人期移行医療の検討

a) e-Statにある衛生行政報告例における特定疾患医療費受給者証保持者数は、平成27年から令和元年度までの間に19人から75人と増加しており、当該研究による呼びかけが寄与していると考えられた。指定難病受給者証保持者が一人もいない地域もあり、啓発が必要である。年間の医療費は概して高くはないものの、自己負担30%の患者に対しては積極的に医療者側からも伝えていく必要があると考えられた。

b) 脊髄髄膜瘤患者556名のレセプトデータ解析について、生涯にわたる手術数と受けた手術の種類を解析し、移行期医療への問題点を明らかにした(論文発表12)。

C) 遺伝子解析

現在30名を超える脊髄髄膜瘤患者の全ゲノム解析を終え、候補遺伝子の機能解析を実施した。

D) 診療ガイドラインの作成

スコープ、クリニカルクエスチョンの作成を行い、文献検索を実施する段階である。

14) 遺伝性ジストニア

A) 指定難病診断基準に関する検討

指定難病における診断指針や申請書の改定を検討し、NBIAとの構成疾患の調整を行った。これまで指定難病の「120. 遺伝性ジストニア」においては、「DYTシリーズ」と「NBIAシリーズ」を含んでいたが、後者は指定難病番号121に移行し、「DYTシリーズ」のみとするよう、意見を難病対策課に提出して意見

交換した（資料4, 5）。

B) 臨床的解析

成人発症の局所性ジストニアにおいて、PSP類似の臨床像を呈した症例を調査し、3例でジストニアを発症後にPSP類似の臨床像を認めた。

C) レジストリ

平成26年に開始したジストニアコンソーシアム研究において、すでに1,000例を超える症例を収集した。不随意運動症例のコンサルテーション、症候学的評価を行い、遺伝要因が疑われた場合には、ジストニア遺伝子解析、全エクソーム解析を行った。

D) 診療GL

平成30年に発行しており、その普及を進めた。

15) 脳内鉄沈着神経変性症 (NBIA)

A) 日本語疾患名、指定難病診断基準に関する検討

「neurodegeneration with brain iron accumulation: NBIA」の正式な日本語名称がなく、「脳内鉄沈着神経変性症: NBIA」と称することとし、日本神経学会から学会承認を得て、難病対策課に意見を提出して意見交換した（令和3年10月29日）。

B) 指定難病における疾患構成に関する検討

指定難病において、金属代謝に関連するNBIAは、遺伝子の異常によりジストニア症状を含む様々な症状を来す疾患である「DYT シリーズ」に属する群と共に「120 遺伝性ジストニア」に含まれていた。このNBIAの中に「NBIA 3」として「神経フェリチン症」が含まれていた。このため、「神経フェリチン症」は「120 遺伝性ジストニア」の中の1疾患として、あるいは、「121神経フェリチン症」として、指定難病の中で重複していた。そこで、「120 遺伝性ジストニア」はDYTシリーズのみとし、NBIAシリーズはここから分離して「121」に移動して「121 脳内鉄沈着神経変性症 (NBIA)」として記載することを提案した（資料4, 5）。

C) 遺伝子解析に関する検討

NBIAの遺伝子診断システムとして、簡易エクソームを用いた遺伝子解析を検討し、臨床的にNBIAが疑われた10症例について、うち4症例をNBIAとして遺伝子診断し、遺伝子解析システムを検討した。

D) 診療GLの検討

NBIA診療GLの策定については原稿が集まっており、作成作業を進めている。なお、診療GL策定後に、患者介護者向けの「NBIA療養の手引き」の作成を行う予定である。

16) Perry病

A) Perry症候群からPerry病への名称変更

「Perry症候群」の用語が用いられて来たが、TDP-43病理を有する病態像や、DCTN1遺伝子変異などより同一性の高い疾患概念が確立されてきており、「Perry病」への名称変更が適当であると考えられてきた。病名変更について、関連学会である日本神経学会からの学会承認も得た。指定難病においても「Perry病」を用いることの要望を出した。

B) 指定難病Perry病診断基準の検討

指定難病Perry病診断基準について日本神経学会から学会承認を得て難病対策課に提出し、意見交換を行った（資料4, 5）。

17) 前頭側頭葉変性症 (FTLD)

A) 指定難病診断基準の検討

指定難病FTLD診断基準について検討し、診療の現場において他の認知症疾患の混入を避けるための年齢基準の使用を継続することとし、現行の診断基準を引き続き使用することとした。

B) レジストリ研究: FTLD-J研究

脳神経内科と精神科とが連携して進めているレジストリであるFTLD-Jにおいて、登録を進めた。

C) 神経病理学的検討

ALS/FTLDの疾患制御タンパクとして同定されたSF PQ(Splicing Factor Proline/Glutamine Rich)の核内発現が、PSP・CBD・ALS患者の脊髄運動ニューロンでは障害され、PSP・CBDとALS/FTLDとの共通した病態が示唆された。

18) 紀伊ALS/Parkinson認知症複合 (紀伊ALS/PDC)

A) レジストリ研究の進捗状況

難病プラットフォームへの登録に向けた患者データベースの整理を行うと共に、自然史解析を行った。

a) 診療情報と生体試料の収集

既登録症例の追跡調査に加えて4例の新規患者について臨床情報の登録を行った。

b) 病態メカニズム解析に向けた検討

サンプル収集、脳内蓄積蛋白質の解析に向けた準備を行った。

19) 家族性本態性振戦（重症）（ET）

GRADE システムを取り入れたMinds2017に準拠して診療GLの作成を進めた。CQを分担して推奨文・回答文の原案作成を行った。メールで種々の情報を共有するとともに、作成関係者によるWeb検討会議を実施し、本態性振戦の診療GL改訂案を作成し、その後、GRADEシステムに該当するCQにおける推奨度について投票形式による意見交換を進めた。

3. 神経変性疾患全体としての横断的検討

A) 指定難病診断基準・重症度分類の検討に協力し、指定難病の疾患名、各指定難病の構成疾病、診断基準・重症度分類について検討し、意見を提出した。必要に応じて、新診断基準・重症度分類に関して、関連学会である日本神経学会の学会承認を得た。

B) AMED研究班である難波班などと連携して遺伝子診断実施体制整備を検討した。アカデミアの研究室で網羅的ゲノムシーケンス解析の結果を診療に提供するために、次世代シーケンサーを用いたゲノムシーケンス解析、インフォマティクスパイプラインの全体を内製のシステムとして整備を行い、ゲノム解析の内部精度管理システムを整備した。

C) ALS、SBMA、SMA、CMTなどの神経変性疾患のリハビリテーションにおけるサイバニクス（HAL）治療は神経可塑性を促し、HALを脱いだ後に歩行改善が得られる。HAL 医療用下肢タイプに関して2019年から実施しており、本年度は合計症例登録数が191例（変性班の該当疾患は48例）に達している。

D) 難病医療ネットワーク事業と難病相談支援センター事業に関する調査を実施し、事業進捗を把

握した。難病コーディネータ配置や、難病医療ネットワーク事業の人員は5年前の調査と比較して充実していたが、依然としてマンパワー不足が課題として大きかった。

E) 生前同意システムについて当学倫理委員会承認の承認を得て同意取得を開始した。開頭剖検の生前同意に関しては、10例の登録があり（1例は登録後辞退）、うち3例はすでに解剖が施行され、半脳の凍結保存を行っている。

F) 共同研究グループ活動
本研究班では共同研究組織の育成にも協力してきており、JaCALS、JALPACなどのレジストリ研究で実績をあげてきた。さらに、AMEDなどの研究班との連携や共同研究の提案などを進めるため、担当19疾患を4グループに分け、意見交換や情報交換をしながら共同研究を検討していく体制を整えた。PDではいくつかの共同研究が進んでおり、小児成人期移行医療に関する検討では、共同でレセプトデータを入手し、解析を進める体制も整備し、一層の共同研究の推進を期待したい。

G) 小児成人期移行医療に関する検討：SMA、遺伝性ジストニア、CMT、脊髄空洞症、脊髄膜腫などの小児成人期移行医療に関して、JMDCよりレセプトデータを入手し、現在、解析中である。すでに、論文印刷中の成果も上がってきている。

H) 遺伝学的検査などに関連した倫理的側面に関する検討：

a) 遺伝性神経変性疾患の発症前遺伝子診断の実態に関する全国アンケート調査

遺伝性神経・筋疾患の発症前診断の現状を把握することを目的に、全国遺伝子医療部門連絡会議維持機関会員施設である129施設を対象に質問紙調査を実施した。87施設より回答があり、約6割の施設が発症前診断の実施までの手順を定めていた。さらに、治療法または高次脳機能障害の有無によって異なる手順を定めていた12施設について、追加インタビュー調査を行った。現状の発症前診断体制への課題および体制構築において必要な要因として、5つのテーマと40のカテ

ゴリが生成された。各テーマは、“遺伝カウンセリング担当者が対応に苦慮すること”“現状の体制に関する課題”“症例単位で発症前診断の体制構築に必要な要因”“施設単位で発症前診断の体制構築に必要な要因”“全体レベルで発症前診断の体制構築に必要な要因”となった。研究結果より、今後本邦における発症前診断に関する標準的な手順書の作成が必要と考えられた。

b) 「遺伝子検査に関わる諸問題を考える会」による意見交換と検討

神経変性疾患領域では遺伝子診断を用いる疾患も多く、倫理的配慮も求められる。これらの検討目的に、倫理専門家、遺伝子研究脳神経内科医、精神科医も参画した意見交換の場として研究班内に「遺伝子検査に関わる諸問題を考える会」を設けた。日本産婦人科学会による着床前診断・出生前診断についての論議について、専門学会としての日本神経学会へ検討の提案を行い、意見書作成についての意見交換を行った。

4. 研究ワークショップ、班会議

令和3年12月3日（金）-4日（土）に、Web会議により班会議を開催した（資料1）

令和3年7月9日（金）に、Web会議により班会議を開催した（資料2）

5. 研究班Hp

研究班Hpにより、本研究班に関する活動や神経変性疾患の周知・広報活動として進めた（資料3. <http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/>）。これまでに作成してきたPSP、PD、CBD、HD、FTLD、紀伊ALS/PDCに関する患者・介護者向けの「療養の手引き」・「ケアマニュアル」を本研究班Hpに掲載して普及を図った（資料3）。

6. 指定難病の診断基準・重症度の見直し・修正

指定難病の各種疾患に関する診断基準・重症度についての見直し・修正による修正版については、資料として添付する（資料4）。また、これらの修正版に関して、必要に応じて、関連学会である日本神経

学会の学会承認を受けた（資料5）。

D. 考察

難治性疾患克服研究事業が、平成26年度に大きく変わった。本研究班は「神経変性疾患領域」の政策研究を担当し、関連する実用化研究班などの研究班や関連学会と連携し、診断基準・診療GLの作成・改訂・普及、疫学・レジストリ研究、患者調査などを行った。令和3年度に行った本研究班の政策研究について、本研究報告書でも示したように、概ね計画を達成できた。

E. 結論

令和3年度には、関連学会である日本神経学会や日本神経治療学会、関連する実用化研究班などと連携して我が国における神経変性疾患全体、並びに担当各疾患に関する政策研究について検討を進めた。

これまで、診断基準、重症度の検討を重ねてきたが、修正案を検討し、難病対策課に意見を提出した。局長通知文書の修正についても意見を提出した。

診断基準や重症度の次の改訂に向けて患者データ収集を継続し、より適切な診断基準の作成に向けての検討を行った。

診療ガイドラインについては、未作成疾患については作成作業を進め、すでに作成して発行した疾患については普及に努め、改定に向けての取り組みも行った。患者・家族向けのマニュアル・手引きを、研究班Hpに掲載して普及に努めた。

神経変性疾患各疾患に関するレジストリ研究も進めた。

本研究班の活動について研究班ホームページ（資料3. <http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/>）により周知を図った。

なお、令和3年度は指定難病の各疾患の診断基準・重症度の見直しも行われ、それと共に、局長通知文書の修正、難病情報センターの公開文書などの修正も行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tohnai G, et al. Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Mutation screening of the DNAJC7 gene in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*, S0197-4580(21):00358-4, 2021.
- 2) Watanabe Y, et al. The Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) for Japanese ALS and FTD patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 22 : 66-72, 2021.
- 3) Sainouchi M, et al. Hemiplegic type ALS: clinicopathological features of two autopsied patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 92: 1014-1016, 2021.
- 4) Hirayama T, et al. Communicating the diagnosis: a survey of patients with amyotrophic lateral sclerosis and their families in Japan. *Acta Neurol Belg*, 122: 471-478, 2021.
- 5) Ito et al. Epidemiological investigation of spinal muscular atrophy in Japan. *Brain Dev*, 44: 2-16, 2022.
- 6) Zhang L, et al. Progressive supranuclear palsy: neuropathology of patients with short disease duration due to unexpected death. *Neuropathology*, 41 : 174-182, 2021.
- 7) Ogawa M, et al. Current Status of Telemedicine for Parkinson's Disease in Japan: A Single-Center Cross-Sectional Questionnaire Survey. *J Mov Disord*, 15: 58-61, 2022.
- 8) Matsubara T, et al. Autopsy Validation of the Diagnostic Accuracy of ¹²³I-Metaiodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy for Lewy Body Disease. *Neurology*, 2022 (in press).
- 9) Kitaoji T, et al. Quantitative assessment of muscle echogenicity in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A by automatic thresholding methods. *Clin Neurophysiol*, 132(10):2693-2701, 2021)
- 10) Kurita, H. et al : Evaluation of headaches in primary brain calcification in Japan. *Neurol Clin Neurosci*, 9(1): 459-465, 2021.
- 11) Inden M., et al : Characteristics and therapeutic potential of sodium-dependent phosphate cotransporters in relation to idiopathic basal ganglia calcification. *J Pharmacol Sci*, 48(1):152-155, 2022.
- 12) Nonaka M et al. Number of surgeries performed during the lifetime of patients with myelomeningocele. *J Neurosurg Pediatr*, 18:1-9, 2022.

2. 資料

- 1) 令和3年度班会議（令和2年12月11日-12日）プログラム
- 2) 令和3年度ワークショップ（令和2年7月3日）プログラム
- 3) 研究班ホームページ
(<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/>)
「大脳皮質基底核症候群（PSP）診療マニュアル2022作成委員会：大脳皮質基底核症候群（PSP）診療マニュアル2022.」
(http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/pdf/files/716880CBD_20220328.pdf)
- 4) 修正・学会承認・提出して令和3年度に検討した指定難病「神経変性疾患」の診断基準・重症度
- 5) 修正された指定難病「神経変性疾患」診断基準・重症度の学会承認
- 6) レジストリ、コホート研究の進捗状況
- 7) 診療ガイドラインの作成状況

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

- 1) 進行性核上性麻痺の臨床診断マーカーとしてのChromogranin B : 知的財産の内容 : バイオマーカー、種類 : 特許番号 : 特願2021-1007575、出願年月日 : 2021/06/29、取得年月日 : (公開前の段階)、権利者 :

鳥取大学

2) 出願番号：2021-040682（本学番号：TW0347、シスメックス株式会社番号：PTM-16816）

出願年月日：2021年3月12日

権特許出願人：学校法人東京女子医科大学、シスメックス株式会社

発明人：齋藤加代子、大月典子、前川貴則

3) 出願番号：特願平09-041604

発明の名称：筋萎縮性側索硬化症治療剤

出願日（優先日）：平成9年2月10日（特許権残存期

間：日本ではなし；米国では10ヶ月）

審査請求：権利化済み、出願人（特許権者）：梶龍児（徳島大学に譲渡）、エーザイ・アール・アンド・ディー・マネージメント（株）、発明者：梶龍児、出願国：日本、成立国：日本、米国

2. 実用新案登録

なし.

3. その他

資料1. 令和3年度神経変性班班会議プログラム

- 9:30 開会の挨拶：保健医療科学院挨拶、難病対策課挨拶
共同研究を含めた神経変性班研究について
- 9:40 1 東京女子医科大学 齋藤 加代子
脊髄性筋萎縮症の治療における有効性評価の検討
- 10:00 2 東北大学 青木 正志
本邦における家族性ALS遺伝学的背景の解明
- 3 愛知医科大学 祖父江 元
JaCALSの現状と今後の展開について
- 4 千葉大学 桑原 聡
筋萎縮性側索硬化症における上位運動ニューロン徴候と運動野興奮性増大
- 11:00 5 九州大学 磯部 紀子
筋萎縮性側索硬化症患者の努力肺活量低下パターンに基づく新規疾患進行速度指標の策定
- 6 新潟大学脳研究所 小野寺 理
ALSの早期診断への障壁の検討 発症部位、初診標榜科の影響について
- 7 徳島大学 和泉 唯信
ALS患者、家族への病状説明に関する調査結果
- 12:00 事務局からのアナウンス
- 13:00 8 新潟大学脳研究所 柿田 明美
若年性パーキンソニズム：PRKN変異剖検例の分子遺伝学と神経病理学的解析
- 9 国立精神・神経医療研究センター 高橋 祐二
パーキンソン病運動症状発症前biomarkerの特定に向けたRBD前向きコホート研究：J-PPMI
- 10 順天堂大学 服部 信孝
パーキンソン病における3次元遠隔医療システムの実用化のため検討
- 14:00 11 大阪大学 望月 秀樹
パーキンソン病における幻視・錯視に関わる因子の解析と病態解明
- 12 京都大学 高橋 良輔
「パーキンソン病の療養の手引き」の改訂について
- 13 愛知医科大学 岩崎 靖
進行性核上性麻痺の皮質病変
- 15:00 14 相模原病院 長谷川 一子
JALPACレジストリ研究で診断し得たBSN遺伝子変異剖検例について
- 15 鳥取大学 花島 律子
JALPAC研究の登録状況ならびに登録時の臨床診断と進行に関する検討
- 16 新潟大学脳研究所 池内 健
PSP/CBDのレジストリ、試料・剖検脳リソースを活用したバイオマーカー・遺伝子解析
- 16:00 17 鹿児島大学 中村 雅之
神経有棘赤血球症の遺伝子変異解析と「神経有棘赤血球症 診断ガイドライン」の作成に向けた取り組み
- 18 京都府立医科大学 能登 祐一
CMT患者レジストリ（CMTPR）の現状報告
- 19 自治医科大学 森田 光哉
指定難病に認定されたPLS症例の解析
- 17:00 20 新潟病院 中島 孝
緩徐進行性神経筋疾患における装着型サイボーグHALを使ったサイバニクス治療による歩行機能の改善
について：有効性と安全性に関する多施設共同無作為化対照クロスオーバー試験（NCY-3001）結果の紹介及び長期効果と安全性についての考え方
- 21 松江医療センター 古和 久典
PSPのリハビリテーション
- 17:40 1日目終了の挨拶

- 8:55 2 日目開始の挨拶
- 9:00 22 三重大学 小久保 康昌
紀伊 ALS/PDC - レジストリの構築と自然史の解明 -
- 23 静岡社会健康医学大学院大学 小島原 典子
NDBサンプリングデータを用いたパーキンソン病治療の解析
- 24 健康長寿医療センター 齊藤 祐子
¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィの診断精度実証研究
- 10:00 25 仙台西多賀病院 武田 篤
パーキンソン病およびパーキンソン症候群の鑑別診断における¹²³I-FP-CIT SPECT集積パターンの違いに関する検討
- 26 徳島大学 和泉 唯信
ジストニアと進行性核上性麻痺
- 27 徳島大学 梶 龍兒
Japan Dystonia Consortiumの構築
- 11:00 28 東京大学 戸田 達史
簡易エクソームを用いたNeurodegeneration with brain iron accumulation(NBIA)の遺伝子診断
- 29 北海道大学 矢部 一郎
遺伝性神経・筋疾患における発症前診断現状調査の報告及び手順書作成の試み
- 30 東京大学 辻 省次
神経変性疾患の全ゲノムシーケンス解析
- 13:00 31 岐阜薬科大学 保住 功
特発性基底核石灰化症の診療マニュアル作成へ向けての課題検討
- 32 北海道大学 矢部 一郎
レセプトデータを用いた脊髄空洞症における移行期医療の実態調査
- 33 関西医科大学 埜中 正博
手術数から見た脊髄髄膜瘤患者の長期予後 J MDCレセプトデータベースの解析結果
- 14:00 34 慈恵会医科大学 野中 雄一郎
脊髄髄膜瘤患者の小児成人期移行期医療に対する公的医療費助成制度に関する諸問題：指定難病受給者証所持者数の年次推移と成人期患者の現状
- 35 相模原病院 長谷川 一子
移行医療などの進捗状況について
- 36 鳥取大学 花島 律子
PPA, ALS言語スクリーナーの開発状況
- 15:00 37 徳島大学 和泉 唯信
EPI-589の筋萎縮性側索硬化症を対象とした探索的試験(EPIC-ALS)について
- 38 徳島大学 梶 龍兒
JETALSの進捗状況 (第五報)
- 39 九州大学 磯部 紀子
難病医療ネットワーク事業(難病医療提供体制整備事業)の実態～都道府県アンケートより5年後の追跡調査～
- 16:00 40 愛知医科大学 祖父江 元
4リピータウオパチー、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭葉変性症におけるTDP-43病理を介した共通病態の解明
- 41 松江医療センター 古和 久典
ET診療ガイドライン作成の進捗状況
- 42 福岡大学 坪井 義夫
本邦のPerry病家系調査：MIBG心筋シンチグラフィ核種取り込み低下と病理学的解析
- 17:00 43 東名古屋病院 饗場 郁子
大脳皮質基底核症候群におけるCBD pathologyを示唆する所見およびCBD臨床診断基準の検証～J-VAC study～
- 44 岐阜大学 下畑 享良
大脳皮質基底核症候群における4R-tauopathyを示唆する所見および4R-tauopathyの診断基準の検証～J-VAC study～”
- 17:40 終了の挨拶

10:00 開会の挨拶：WS開会に当たって

神経変性班対象疾患と周辺の疾患における話題 座長 愛知医科大学 祖父江元先生 10:05
～10:35

話題の疾患—神経核内封入体病
愛知医科大学 曾根淳先生

10:35～11:05

PLS診療の話題と課題
自治医科大学 森田光哉先生

我が国における遺伝子診断体制：現状と課題、今後の展開 座長 京都大学 高橋良輔先生
11:10～11:40

我が国における遺伝子診断検査の現状と課題
鳥取大学 難波栄二先生

11:40～12:10

遺伝子診断検査体制整備に関わる今後の課題と展開
東京大学・国際医療福祉大学 辻省次先生

12:10 事務局より連絡

12:15 昼休憩

小児から成人に発症する神経変性疾患：脊髄性筋萎縮症（SMA） 座長 東北大学 青木正志先生

13:00～13:30

SMA（小児）：ガイドライン（手引き）、レジストリ、小児
東京女子医科大学 齋藤加代子先生

13:30～14:00

SMA（成人）：アンケート調査結果、レジストリ
名古屋大学 勝野雅央先生

一神経変性疾患における未発症診断・出生前診断・着床前診断— 座長 東京大学 戸田達史先生
名古屋大学 勝野雅央先生

14:05～14:35

成人期発症遺伝性神経・筋疾患における未発症者遺伝子診断の現状と今後の課題

北海道大学 矢部一郎先生

14:35～15:05

脳神経内科に求められる遺伝子診断検査における倫理的・法的配慮
北里大学 齋藤有紀子先生

15:05～15:35

神経変性疾患の出生前診断・着床前診断（PGT-M）において神経内科医が求められる対応とその課題
相模原病院 長谷川一子先生

15:35 総合討論

閉会の挨拶

15:45 終了予定

資料3. 研究班ホームページ (<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/>)

「大脳皮質基底核症候群 (PSP) 診療マニュアル2022作成委員会：大脳皮質基底核症候群 (PSP) 診療マニュアル2022。」 (http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/pdffiles/716880CBD_20220328.pdf) 掲載情報紹介

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

神経変性疾患領域の基盤的調査研究班

[TOP](#)

[研究代表者挨拶](#)

[研究班員名簿](#)

[研究班の歴史](#)

[ワークショップ](#)

[班会議](#)

[班共同研究](#)

[謝辞掲載について](#)

[リンク](#)

【診療ガイドマニュアル】

神経有棘赤血球症 診療の手引き

難治性疾患政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

本研究班は、脳脊髄系の原因不明の難病について疫学・臨床・原因解明・治療に取り組んでいます。

【対象疾患】

1)球脊髄性筋萎縮症、2)筋萎縮性側索硬化症、3)脊髄性筋萎縮症、4)原発性側索硬化症、5)進行性核上性麻痺、6)Parkinson病、7)大脳皮質基底核変性症、8)Huntington病、9)神経有棘赤血球症、10)Charcot-Marie-Tooth病、11)特発性基底核石灰化症、12)脊髄空洞症、13)脊髄髄膜瘤、14)遺伝性ジストニア、15)脳内鉄沈着神経変性症、16)Perry病、17)前頭側頭葉変性症、18)紀伊筋萎縮性側索硬化症/Parkinson認知症複合、19)家族性本態性振戦(重症)

新着情報

■ **New** 大脳皮質基底核変性症 (CBD)ー診療マニュアル2022をアップしました。

[大脳皮質基底核変性症 \(CBD\)ー診療マニュアル2022.pdf](#)

■ 【リンク】に遺伝子検査に関する情報についてURLを追記しました。

資料4. 修正・学会承認・提出して令和3年度に検討した指定難病「神経変性疾患」の診断基準・重症度の学会承認

1) 「脳内鉄沈着神経変性症」、「ハンチントン病」、「神経有棘赤血球症」および「遺伝性ジストニア」診断基準・重症度の学会承認

2021年10月29日

「

神経変性疾患領域の基盤的調査研究班

相模原病院 長谷川一子 先生

「

一般社団法人日本神経学会

代表理事 戸田 達史

(押印省略)

「

症診断基準・重症度の改定について(承認)

「

拝啓 時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて、2021年8月26日付でご依頼がありました「脳内鉄沈着神経変性症」、「ハンチントン病」、「神経有棘赤血球症」および「遺伝性ジストニア」診断基準・重症度の改定につきましては、当学会で承認したことをお知らせします。

「

敬具

2) 「シャルコー・マリー・トゥース病」診断基準・重症度の学会承認

2021年10月29日

「

「シャルコー・マリー・トゥース病の診療向上に関する

エビデンスを構築する研究班」代表

京都府立医科大学大学院医学研究科

脳神経内科学 学内講師 能登 祐一 先生

「

一般社団法人日本神経学会

代表理事 戸田 達史

(押印省略)

「

シャルコー・マリー・トゥース病診断基準・重症度の改定について(承認)

「

拝啓 時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて、2021年8月26日付でご依頼がありました「シャルコー・マリー・トゥース病」診断基準・重症度の改定につきましては、当学会で承認したことをお知らせします。

「

敬具

3) 特発性基底核石灰化症診断基準の学会承認

2021年10月22日

神経変性疾患領域の基礎的調査研究班

研究代表者 国立病院機構松江医療センター

名誉院長 中島健二 先生

分担研究者 岐阜薬科大学

特命・名誉教授 保住 功 先生

一般社団法人日本神経学会

代表理事 戸田 達史

(押印省略)

特発性基底核石灰化症診断基準の改定について (承認)

拝啓 時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて、2021年8月7日付文書でご依頼がありました、「特発性基底核石灰化症」症診断基準の改定につきましては、承認したことをお知らせします。

敬具

4) Perry病の学会承認

2021年10月22日

福岡大学神経内科 教授 坪内義夫 先生

一般社団法人日本神経学会

代表理事 戸田 達史

(押印省略)

ペリー症候群 (ペリー病) 診断基準、ペリー病への名称変更について (承認)

拝啓 時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて、2021年9月8日付でご依頼がありました「ペリー症候群 (ペリー病)」診断基準、ペリー病への名称変更につきまして承認したことをお知らせします。

敬具

資料5. 指定難病診断基準・重症度について修正後に学会承認を受けて意見を提出して検討した神経変性疾患の診断基準・重症度

検討は、神経変性疾患の全指定難病について実施したが、本項では比較的大きな修正を要して学会承認を受けた疾患のみを示すこととした。(下記の番号は、指定難病疾患番号)

- 3 脊髄性筋萎縮症
- 8 ハンチントン病
- 9 神経有棘赤血球症
- 10 シャルコー・マリー・トゥース病
- 27 特発性基底核石灰化症
- 120 遺伝性ジストニア
- 121 脳内鉄沈着神経変性症
- 126 ペリー病(ペリー症候群)

3 脊髄性筋萎縮症

<診断基準>

厚生労働省特定疾患調査研究班（神経変性疾患調査研究班）による診断基準
Definite、Probable を対象とする。

A. 臨床所見

- (1) 脊髄前角細胞の喪失と変性による下位運動ニューロン症候を認める。
筋力低下（対称性、近位筋>遠位筋、下肢>上肢、躯幹および四肢）
筋萎縮
舌、手指の筋線維束性収縮
腱反射減弱から消失
運動発達遅滞（I型、II型の場合）
筋緊張低下
- (2) 上位運動ニューロン症候は認めない。
- (3) 経過は進行性である。
- (4) 参考所見として小児期発症例では下記を認める。
関節拘縮、側弯（I型、II型、III型）
摂食・嚥下障害（I型、II型）
呼吸障害（I型、II型、III型）

B. 臨床検査所見

- (1) 血清 creatine kinase (CK) 値が正常上限の 10 倍以下である。
- (2) 筋電図で高振幅電位や多相性電位などの神経原性所見を認める。
- (3) 運動神経伝導速度が正常下限の 70%以上である。

C. 以下を含む鑑別診断ができている。

- (1) 筋萎縮性側索硬化症
- (2) 球脊髄性筋萎縮症
- (3) 脳腫瘍・脊髄腫瘍
- (4) 脊髄疾患（頸椎症、椎間板ヘルニア、脊髄空洞症など）
- (5) 末梢神経疾患、多発性神経炎（遺伝性、非遺伝性）、多巣性運動ニューロパチーなど
- (6) 筋疾患
筋ジストロフィー、多発性筋炎など
- (7) 感染症に関連した下位運動ニューロン障害
ポリオ後症候群など
- (8) 傍腫瘍症候群
- (9) 先天性多発性関節拘縮症
- (10) 神経筋接合部疾患

D. 遺伝学的検査

以下のいずれかが認められる。

- (1) *SMN1* 遺伝子が 2 アレルとも欠失（0 コピー数）

- (2) *SMN1* 遺伝子が1コピーかつ病的と判断される *SMN1* 遺伝子変異
- (3) *SMN1* 遺伝子の両アレルに、病的と判断される *SMN1* 遺伝子変異
- (4) *IGHMBP2* の両アレル性の病的変異

<診断のカテゴリー>

Definite 1: A (1) 下位運動ニューロン症候を認め、(2) 上位運動ニューロン症候は認めず、(3) 経過は進行性で、かつBの(1)～(3)を満たし、Cの鑑別すべき疾患を全て除外したもの

Definite 2: A (1) 下位運動ニューロン症候を認め、(2) 上位運動ニューロン症候は認めず、(3) 経過は進行性で、かつDを認め、Cの鑑別すべき疾患を全て除外したもの

Probable : Dの(1)～(3)のいずれかを認め(※)、I型・II型およびそれに準じた発症が予測されるもの
※遺伝学的検査に関するレポート添付を必要とする。

<注意>

- 1) Probable においては、精度の高い検査に基づき、*SMN2* 遺伝子検査を含めた慎重な判断が求められる。また、家系内発症者の有無なども参考にできる。
- 2) 本遺伝学的検査の実施にあたっては、十分な倫理的配慮と、検査前に患者・家族への十分な説明および、必要に応じて遺伝カウンセリングを実施すると共に、診断基準として用いられうるに足る精度管理が求められる。

参考：「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」日本医学会（2011年2月）

8 ハンチントン病

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

1. 遺伝性

常染色体顕性遺伝（優性遺伝）の家族歴

2. 神経所見

- (1) 舞踏運動（コレア）を中心とした不随意運動と運動持続障害。ただし、若年発症例では、仮面様顔貌、筋強剛、無動などのパーキンソニズム症状を呈することがある。
- (2) 易怒性、無頓着、攻撃性などの人格変化、感情障害、遂行機能障害を中核とする精神症状
- (3) 記銘力低下、判断力低下などの認知機能障害

3. 臨床検査所見

脳画像検査（CT、MRI）で尾状核萎縮にアクセントがある全脳萎縮、かつ両側の側脳室拡大

4. 遺伝子診断

ハンチントン病病因遺伝子 *HTT* に CAG リピートの伸長が認められる。

5. 鑑別診断

(1) 症候性舞踏病

小舞踏病、妊娠性舞踏病、脳血管障害

(2) 薬剤性舞踏病

抗精神病薬による遅発性ジスキネジア、その他の薬剤性ジスキネジア

(3) 代謝性疾患

ウイルソン病、リポドーシス、糖尿病など

(4) 他の神経変性疾患

歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、神経有棘赤血球症、神経フェリチン症など脳内鉄沈着神経変性症

<診断のカテゴリー>

Definite： 2の(1)～(3)の1項目以上、かつ4の遺伝子診断で確定診断されたもの。

Probable： 経過が進行性であり、1を満たし、かつ2の(1)～(3)の1項目以上、かつ3を満たし、5の鑑別診断を除外したもの。

6. 参考事項

(1) 遺伝子検査を行う場合の注意（日本神経学会 遺伝子診断ガイドラインを参照されたい）

- ①発症者については、本人又は保護者の同意を必要とする。
- ②未発症者の遺伝子診断に際しては、所属機関の倫理委員会の承認を得て行う。また、以下の条件を満たすことを必要とする。
 - (a) 本人（被検者）の年齢が20歳以上である。
 - (b) 確実にハンチントン病の家系の一員である。
 - (c) 本人または保護者が、ハンチントン病の遺伝について正確で十分な知識を有する。
 - (d) 本人の自発的な申出がある。
 - (e) 結果の告知方法はあらかじめ取り決めておき、陽性であった場合のサポート体制の見通しを明らかにしておく。

(2) 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症は、臨床事項がハンチントン病によく似る場合があるので、両者の鑑別は慎重に行わなければならない。なお、両疾患の遺伝子異常は異なり、その検査法は確立している。

9 神経有棘赤血球症

<診断基準>

「有棘赤血球舞踏病」、「McLeod 症候群」を神経有棘赤血球症と診断する。

Definite と Probable を対象とする。

1. 有棘赤血球舞踏病

A：臨床所見

- 1) 口周囲（口、舌、顔面、頬部など）の舞踏運動が目立ち、自傷行為による唇、舌の咬傷を見ることが多い。咬唇や咬舌は初期には目立たないこともある。
- 2) 口・舌不随意運動により、構音障害、嚥下障害を来す。
- 3) 体幹・四肢に見られる不随意運動は舞踏運動とジストニアを主体とする。
- 4) 脱抑制、衝動性障害、強迫性障害、固執症状などの神経精神症状や認知障害がしばしば認められる。

B：検査所見

末梢血で有棘赤血球の増加を見る。

C：遺伝子診断

病因遺伝子 *VPS13A* に変異を認める。

※常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）が基本である。顕性遺伝（優性遺伝）形式に見えることもある。

D：鑑別診断

- (1) 症候性舞踏病 : 小舞踏病、妊娠性舞踏病、脳血管障害
- (2) 薬剤性舞踏病 : 抗精神病薬による遅発性ジスキネジア、その他の薬剤性ジスキネジア
- (3) 代謝性疾患 : ウィルソン病、脂質代謝異常症
- (4) 他の神経変性疾患 : 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、ハンチントン病

<診断のカテゴリー>

Definite : A の 1) ~4)、かつ B と C を認めるもの。

Probable: : A の 1) ~4)、かつ B を認め、D を除外したもの。

E：参考所見

・臨床所見

- 1) 好発年齢は若年成人（平均 30 歳代）であるが、発症年齢の分布は思春期から老年期に及び、緩徐に増悪する。
- 2) てんかん発作が見られることがある。
- 3) 軸索障害を主体とする末梢神経障害があり、下肢遠位優位の筋萎縮、脱力、腱反射低下・消失を来す。

・検査所見

- 1) β リポタンパクは正常である。
- 2) 血清 CK 値の上昇を認めることが多い。
- 3) 電気生理学的検査で末梢神経に軸索障害を認める。
- 4) 頭部 MRI や CT で尾状核の萎縮、大脳皮質の軽度の萎縮を認める。

2. McLeod 症候群

A：臨床所見

- 1) 伴性潜性遺伝（劣性遺伝）様式をとる。
- 2) 30～40 歳代に発症することが多い。
- 3) 舞踏運動を主とする不随意運動を体幹・四肢に認め、他にチック、ジストニア、パーキンソニズムを見ることもある。咬唇や咬舌はほとんど認めない。
- 4) 軸索型末梢神経障害を大多数の症例で認め、腱反射は消失する。
- 5) 骨格筋障害（四肢筋）を認める。

B：検査所見

末梢血で有棘赤血球の増加を見る。

C：遺伝学的検査

XK 遺伝子に変異を認める。

D：鑑別診断

- | | |
|-------------|----------------------------------|
| 1) 症候性舞踏病 | ：小舞踏病、妊娠性舞踏病、脳血管障害 |
| 2) 薬剤性舞踏病 | ：抗精神病薬による遅発性ジスキネジア、その他の薬剤性ジスキネジア |
| 3) 代謝性疾患 | ：ウィルソン病、脂質代謝異常症 |
| 4) 他の神経変性疾患 | ：歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、ハンチントン病 |

<診断のカテゴリー>

Definite：A の 1) ～5)、かつ B と C を認めるもの。

Probable：A の 1) ～5)、かつ B を認め、D を除外したもの。

E：参考所見

・臨床所見

- 1) てんかん発作が見られることがある。
- 2) 統合失調症様精神症状などの精神症状や認知障害をしばしば認める。

・検査所見

- 1) β リポタンパクの欠如がない。
- 2) 血清 CK 値の上昇を認める。
- 3) 針筋電図所見では筋原性、神経原性所見の双方を認めることがある。
- 4) 頭部 MRI や CT 像で尾状核の萎縮、大脳皮質の軽度の萎縮を認める。
- 5) 赤血球膜表面にある XK 蛋白質の欠損と Ke11 抗原の発現が著減している。
- 6) 心筋症や溶血性貧血、肝脾腫をしばしば認める。

10 シャルコー・マリー・トゥース病

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

①以下の臨床症状（のうち2項目）を満たす。

(ア) 筋力低下・筋萎縮

下肢優位の四肢遠位部の障害（凹足、扁平足、逆シャンペンボトル様の筋萎縮、手内筋萎縮、足趾骨間筋萎縮など）が典型的だが、まれに四肢近位部が優位に障害される場合もある。症状は、基本的に左右対称性である。

(イ) 感覚障害

下肢優位の手袋・靴下型の障害が典型的であるが、感覚障害が目立たない場合もある。症状は基本的に左右対称性である。

(ウ) 家族歴

(エ) 他の疾病によらない自律神経障害、声帯麻痺、視力障害、錐体路障害、錐体外路障害などの合併

②神経伝導検査の異常（のうち2項目）を満たす。

(ア) 正中神経の運動神経伝導速度が 38m/s 以下

(イ) 正中神経の運動神経複合活動電位の明らかな低下

(ウ) 他の末梢神経の神経伝導検査で軸索障害または脱髄性障害を認める。

なお、脱髄が高度な場合、全被検神経で活動電位が導出できない場合もある。

③シャルコー・マリー・トゥース病に特有の遺伝子異常がある。

(参考：現在判明している主な遺伝子異常は下記の異常)

peripheral myelin protein 22 (PMP22)、*myelin protein zero (MPZ)*、*gap junction protein beta 1 (GJB1)*、*early growth response 2 (EGR2)*、*ARHGEF10*、*periaxin (PRX)*、*lipopolysaccharide-induced TNF- α factor (LITAF)*、*neurofilament light chain polypeptide (NEFL)*、*ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 (GDAP1)*、*myotubularin-related protein 2 (MTMR2)*、*SH3 domain and tetratricopeptide repeats 2 (SH3TC2)*、*SET-binding factor 2 (SBF2)*、*N-myc downstream regulated 1 (NDRG1)*、*mitofusin 2 (MFN2)*、*Ras-related GTPase 7 (RAB7)*、*glycyl-tRNA synthetase (GARS)*、*heat shock protein 1 (HSPB1)*、*HSPB8*、*lamin A/C (LMNA)*、*dynammin 2 (DNM2)*、*tyrosyl-ARS (YARS)*、*alanyl-ARS (AARS)*、*lysyl-ARS (KARS)*、*aprataxin (APT χ)*、*senataxin (SET χ)*、*tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 (TDPI)*、*desert hedgehog (DHH)*、*gigaxonin 1 (GAN1)*、*K-Cl cotransporter family 3 (KCC3)* など。

診断のカテゴリー

①、②を満たすものを Probable とする。

Probable のうち③を満たすものを Definite とする。

<重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)を用いて、3点以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害： 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助*を必要とするが、通常歩行 [†] 、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助*を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行 [†] 、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助*を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助*を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

*介助とは、手助け、言葉による指示および見守りを意味する。

[†]歩行は主に平地での歩行について判定する。なお、歩行のための補助具（杖、歩行器）の使用は介助には含まない。

27 特発性基底核石灰化症

<診断基準>Definite と Probable を対象とする。

1. 臨床症状

下記に示すような 緩徐進行性の精神・神経症状を呈する。

頭痛、精神症状（脱抑制症状、アルコール依存症など）、てんかん、精神発達遅延、認知症、パーキンソニズム、不随意運動（PKD など）、小脳症状など の精神・神経症状 がある。

注1 PKD: paroxysmal kinesigenic dyskinesia 発作性運動誘発性ジスキネジア

注2 無症状と思われる若年者でも、問診等により、しばしば上記の症状を認めることがある。

神経学的所見で軽度の運動機能障害 スキップができないなどを認めることもある。

2. 画像所見

頭部 CT 上、両側基底核を含む病的な石灰化を認める。

脳以外には病的な石灰化を認めないのが特徴である。病的とする定義は、大きさとして斑状（長径で10mm 以上のものを斑状、10mm 未満は点状）以上のものか、あるいは点状の両側基底核石灰化に加えて小脳歯状核、視床、大脳皮質脳回谷部、大脳白質深部などに石灰化を認めるものと定義する。

注1 高齢者において生理的石灰化と思われるものは除く。

注2 石灰化の大きさによらず、原因遺伝子が判明したものや、家族性で類似の石灰化をきたすものは病的石灰化と考える。

3. 鑑別診断

下記に示すような脳内石灰化を二次的にきたす疾患が除外できる。

主なものとして、副甲状腺疾患（血清カルシウム(Ca)、無機リン (Pi)、iPTH が異常値）、偽性副甲状腺機能低下症（血清 Ca 低値）、偽性偽性副甲状腺機能低下症（Albright 骨異栄養症）、コケイン (Cockayne) 症候群、ミトコンドリア病、エカルディ・グティエール (Aicardi Goutières) 症候群、ダウン (Down) 症候群、膠原病、血管炎、感染 (HIV 脳症など、EB ウイルス感染症など)、中毒・外傷・放射線治療などを除外する。

注1 iPTH: intact parathyroid hormone インタクト副甲状腺ホルモン

注2 小児例では、上記のような先天代謝異常症に伴う脳内石灰化である可能性も推測され、全ゲノム解析などの遺伝子検索が望まれる。

4. 遺伝学的検査

これまでに報告されている IBGC の原因遺伝子は常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式では *SLC20A2*, *PDGFRB*, *PDGFB*, *XPR1*、常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）形式では *MYORG*, *JAM2* があり、これらに変異を認めるもの。

5. 病理学的検査

病理学的に脳内に病的な石灰化を認め、DNTC を含む他の変性疾患、外傷、感染症、ミトコンドリア病 などの代謝性疾患などが除外できるもの。

注1 DNTC: Diffuse neurofibrillary tangles with calcification (別名、小阪-柴山病) この疾患の確定診断は病理学的診断であり、生前には臨床的に IBGC との鑑別に苦慮する。

<診断のカテゴリー>

Definite 1 : 1、2、3、4の全てを満たすもの。

Definite 2 : 1、2、3、5の全てを満たすもの。

Probable : 1、2、3の全てを満たすもの。

Possible : 1かつ2を満たすもの。

<重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にはない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である。	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

120 遺伝性ジストニア

<診断基準>

遺伝性ジストニアは病型により臨床像が異なるため、個々の診断基準については以下に別個に記載する。

DYT シリーズ各病型の診断は以下に示す表 1, 図 1 を参考に行う。

遺伝子診断については日本神経学会「神経疾患の遺伝子診断に関するガイドライン」を参照されたい。

遺伝性ジストニア全般につき共通の事項を以下に示す

1. 診断のカテゴリー

Definite: いずれかの病型で臨床所見, 遺伝子診断により確定診断されたもの

Probable: いずれかの病型で臨床所見, 検査所見が合致し, 鑑別診断も満たすが, 遺伝子診断が未確定のもの

2. 重症度分類: Barthel index を用いて 85 点以下を対象とする

3. ジストニアとは

持続性の筋収縮により生じ, 一部の患者では筋収縮の持続が短く不規則であったり, 間歇的で律動的に観察される不随意運動で, ジストニア運動と姿勢・姿勢の異常 (ジストニア姿勢と呼ぶ) からなる。ジストニア姿勢は筋の異常な持続収縮により生じるが, 診断に必須ではない (顔面, 咽頭・喉頭ではない。ジストニア運動, ジストニア姿勢により随意運動が障害される。また, ジストニアは一定の随意運動時に出現, あるいは増強することがあり, 動作性ジストニアと呼ぶ。

以下のような特徴的所見がみられる。

- 1) 異常動作や異常姿勢には一定のパターンがある (常同性 ~~stereotypy~~ stereotpy)。
- 2) 特定の感覚刺激により症状が軽快することがある (感覚トリック sensory trick)。
- 3) 特定の動作によって症状が出現する (動作特異性 task specificity)。
- 4) 随意運動遂行に必要でない筋が収縮する (オーバーフロー現象 overflow phenomenon)。
- 5) 早朝にはジストニアが軽症あるいは発現しない (早朝効果 morning benefit)。
- 6) 何らかを契機にジストニアが急に増悪したり緩解したりする (フリップフロップ現象 flip-flop phenomenon)。
- 7) ジストニア以外の不随意運動を伴うことがある。

4. 共通した検査所見

表面筋電図で拮抗関係にある筋が同時に収縮する (共収縮)。

5. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ウィルソン Wilson 病, 脊髄小脳変性症, パーキンソン Parkinson 病, パーキンソン症候群, 家族性痙性対麻痺, ハンチントン Huntington 病, 神経有棘赤血球症, GM2 ガングリオシドーシス, GM1 ガングリオシドーシス, ニーマン・ピック Niemann-Pick 病, レット Rett 症候群, 脳血管障害, 抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニア。

※ジストニアと鑑別すべき他の不随意運動として, 振戦, ミオクローヌス, チック, アテトーゼ, 舞踏病, バリズム, 筋痙攣, スパズム, 薬剤性ジスキネジアが挙げられる。

12.1 脳内鉄沈着神経変性症

<診断基準>

難病法ではいずれかの病型で臨床所見を認め、遺伝子診断により Definite（確定診断）とされたものを対象とする。

表 1, 表 2 に各病型の概要を示す。

各疾患の診断基準は病型別に別個に記載する。

遺伝子診断を施行する際は日本神経学会「神経疾患の遺伝子診断に関するガイドライン」を参照されたい。

脳内鉄沈着神経変性症に包含される疾患群に関する共通事項を以下に示す。

1. 診断のカテゴリー

Definite: いずれかの病型で病型に合致する臨床症状、画像所見のいずれかを認め、遺伝子診断で確定診断されたもの

Probable: いずれかの病型で病型に合致する臨床症状、画像所見のいずれかを認め、鑑別診断も満たすが、遺伝子診断が未確定のもの

2. 重症度分類

以下のいずれかを用いる。

- (1) Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。
- (2) 障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて精神症状評価 2 以上又は能力障害評価 2 以上を対象とする。

3. 鑑別診断（脳内鉄沈着神経変性症で共通した鑑別診断を示す。特異的鑑別診断が必要なものは各疾患の診断指針に記載した）

- (1) 代謝性疾患：ウィルソン Wilson 病, Menkes 病, α fucosidosis, Glutaric aciduria I, Leigh 脳症
- (2) 遺伝性神経変性疾患：神経セロイドリポフスチン症 (Neuronal ceroid lipofuscinosis), ハンチントン Huntington 病, 神経有棘赤血球症,
- (3) リピドーシス： β -hexosaminidase A 欠損症, GM1-galactosidase 欠損症, ニーマン・ピック Niemann-Pick 病
- (4) それぞれの脳内鉄沈着神経変性症以外の脳内鉄沈着神経変性症：
- (5) 小児期発症の遺伝性小脳性運動失調 (SCA1, 2, 3, 17 など), DRPLA, 家族性痙性対麻痺 SPG30, HSN II C など
- (6) 遺伝性パーキンソニズム：PARK5, 6, 15 など
- (7) 遺伝性ジストニアに属する疾患群
- (8) 脳血管障害
- (9) 抗精神病薬などによる遅発性ジストニア
- (10) レット Rett 症候群

126 ペリー病（ペリー症候群）

<診断基準>

ペリー（Perry）病（ペリー症候群）の診断基準 Definite、Probable を対象とする。

A 症状

主要症状（家族歴を含む）

1. パーキンソニズム（運動緩慢、筋強剛、姿勢時振戦を含む振戦、姿勢保持障害のうち2つ以上の症状）
2. アパシー、又はうつ
3. 低換気や無呼吸などの呼吸障害（心疾患や呼吸器疾患に伴わない症状）
4. 原因不明の体重減少
5. **パーキンソニズムの家族歴または中枢性の低換気や無呼吸の家族歴**

支持症状

1. 5年以内の急速な神経症状の進行
2. 50歳未満の発症

B 遺伝子検査

DCTN1 遺伝子の変異

C 鑑別診断

パーキンソン病、進行性核上性麻痺、MAPT 変異を伴う前頭側頭葉変性症など

<診断のカテゴリー>

Definite : A 主要症状の1と5、B1を認めること。

Probable : A 主要症状のすべての項目を満たし、Cを除外したもの。

Possible : A 主要症状の1と5、かつA支持症状の1又は2を認めること。

D 参考項目

症状

1. 認知機能障害
2. 前頭葉症状
3. 眼球運動障害（垂直性の眼球運動制限など）
4. 自律神経障害
5. 睡眠障害

検査所見

1. 頭部MRI/CT は正常もしくは前頭側頭葉の萎縮
2. ドパミントランスポーターシンチグラフィで線条体への取り込み低下
3. MIBG 心筋シンチグラフィでMIBG の心筋への取り込み低下
4. 脳血流シンチグラフィで前頭側頭葉の血流低下
5. 神経病理学的検討で黒質の神経細胞死とTDP-43病理（主に脳幹や基底核の神経細胞質内のTDP-43陽性の凝集体、神経細胞核やグリア細胞にもTDP-43陽性凝集体が認められる。）

資料6. レジストリ、コホート研究の進捗状況

レジストリ、コホート研究			
	プロジェクト名、() に状況を示す	検討状況 (収集症例数)	目標例数
SBMA (祖父江)	(製版後調査として進めている)	リユープロレリン服薬例を中心に収集	
ALS (祖父江)	JaCALS	孤発性ALS例を収集 (ALS 2,080例、対照 472例)	2,100例
FALS (青木)	(家族性ALS例を収集)	日本人家族性ALSを151家系収集	10家系/年
SMA (斎藤加代子、勝野)	SMARTコンソーシアム	292例 (未発症者も対象とするレジストリも検討中)	300例
PLS (森田)	(検討中)	臨床個人調査票の一次解析を進めている	
PSP (池内)	JALPAC	ベースラインとしてPSP 217例	250例
PD (高橋祐二、服部、望月)	J-PPMIなど、目的別に複数構築	J-PPMI (104例で開始し、12例が終了し、92例を追跡中)	
CBD (池内)	JALPAC研究にて実施	ベースラインとしてCBD82例	85例
HD (長谷川)	ハンチントン病患者レジストリ	難病プラットフォームにて収集予定	50例
NA (中村)	(分子的診断確定例の収集を予定)		30例
CMT (能登)	CMTPR	485例を収集 (年間目標症例数30例)	500例
IBGC (保住)	(収集進行中)	家族例42家系、孤発例144症例、患者総数220例を超えた	300例
脊髄空洞症 (矢部)	(立ち上げを検討中)		
脊髄髄膜瘤 (埜中)	(ゲノムDNAも収集中)	(脊髄髄膜瘤30家族を含む二分脊椎症81家族)	100家系
遺伝性ジストニア (和泉)	Japan Dystonia Consortium	1,202例	1,220例
NBIA (戸田、長谷川)	(難病プラットフォームにて収集予定)		
Perry病 (坪井)	(立ち上げを検討中)		
FTLD (祖父江)	FTLD-J	190例	500例
ET (古和)	(立ち上げを検討中)		
紀伊ALS/PDC (小久保)	ALS/PDCレジストリ	過去例240例、現在例56例	合計300例
HAL・複合療法 (中島孝)	(HALの標準的長期使用法確立)	SMA: 11例、SBMA: 25例、ALS: 7例、CMT: 5例	
(難病プラットフォームへの参加は、神経変性班全体として行う)			

資料7. ガイドラインの作成状況

診療ガイドラインの作成状況		
疾患名	作成・改訂状況 (発行年)	担当
SBMA	作成に向けて検討中	祖父江
ALS	日本神経学会と連携して改訂作業中 (旧版は平成25年に発行)	青木、和泉
SMA	「診療の手引き」を作成中: 診療GLの作成に進む予定	斎藤加代子、中島健二、中島孝、小島原
PLS	検討中	森田
PSP	日本神経治療学会と連携して発行 (令和3年1月)	中島健二、池内、饗場、長谷川、古和
PD	日本神経学会と連携して発行 (平成30年)	服部、武田
CBD	診療マニュアルとして作成し、研究班Hpに掲載 (令和4年3月)	中島健二、池内、饗場、長谷川
HD	診療マニュアルとして日本神経治療学会と連携して発行 (令和2年7月)	長谷川、中島健二、斎藤加代子
NA	作成作業を開始した	中村、長谷川、戸田
CMT	「診療マニュアル」として発行済み	能登
IBGC	AMED研究班と連携し、「脳内石灰化症診療の手引き2021」として2021年発行	保住
脊髄空洞症	策定に向けて検討中	矢部
脊髄髄膜瘤	作成が進行中	埜中
遺伝性ジストニア	日本神経学会から平成30年発行の「ジストニア診療ガイドライン」に記載	梶、長谷川、望月
NBIA	作成について検討を開始した	戸田、長谷川
Perry病	作成について検討を開始した	坪井
FTLD	日本神経学会から「認知症疾患診療ガイドライン」に記載して発行 (平成29年)	中島健二
紀伊ALS/PDC	日本神経学会と連携して、「診療マニュアル」として発行 (令和元年11月承認)	小久保
ET	システマティックレビュー終え、CQ原案の作成をほぼ終了した段階	古和、望月、小島原

本邦家族性 ALS の臨床像と遺伝学的背景

研究分担者：青木 正志

東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis, ALS）は 60～70 代に多く発症し、進行性かつ系統的な運動ニューロン変性脱落をきたす、難治性神経疾患の代表である。国内 ALS 患者が増加しているにもかかわらず根本的治療法は未確立で、その調査研究は厚生労働行政においてもきわめて重要である。ALS 全体の 5～10%を占める家族性 ALS は人種差が知られ、本邦における頻度、臨床像、遺伝学的背景を明らかにする必要がある。家族性 ALS の臨床情報と生体試料を継続的に収集し、新規家系をくわえた自験 151 家系を対象に臨床像と網羅的な遺伝子解析をおこなった結果、その 47%（71 家系）において遺伝学的背景を明らかにした。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は運動ニューロンが選択的変性・脱落をきたす成人発症の神経変性疾患であり、その 5～10%は家族性に発症する（家族性 ALS）。現在まで 30 近くの家族性 ALS 関連遺伝子が同定されているが、本邦における頻度、臨床像、遺伝学的背景は十分解明されていない。本研究では日本人家族性 ALS の遺伝学的背景を解明し、その臨床像を明らかにして両者の関連を探索する。

B. 研究方法

これまで集積した日本人家族性 ALS 家系に新たな 6 家系を加えた全 151 家系を対象とした。そのうち 111 家系においては全 35 遺伝子を解析、26 家系においては全 63 遺伝子を対象としたターゲットリシークエンス解析を実施し、63 家系においてエクソーム解析をおこなった。Sanger シークエンスで結果を確認し、臨床型と遺伝子型を比較解析した。なお、欧米で頻度の高い *C9ORF72* リピ

ート異常伸長の有無は repeat-primed PCR 法で解析した。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従って実施された。また、東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会にて承認されている。

C. 研究結果

SOD1 における 26 変異を 45 家系に同定した。平均発症年齢 48.6 歳で孤発例に比べやや若年、下肢発症、長期経過例が多くみられた。8 家系に同定した H46R 変異が最多で、下位運動ニューロン障害主体、下肢発症という特徴があった。次にホモ接合性は急速進行、ヘテロ接合性は比較的長期経過を示すという特徴を有する L126S 変異を 6 家系に認めた。家系内でも表現型が多様で低浸透率を呈する N86S 変異を 4 家系に認めた。1 家系に新規 4 塩基重複バリエントを同定した。

FUS 変異は 15 家系に同定し、若年、上肢頸部発症で進行が速いという特徴がみられた。p.Q519E および p.S513P 変異を有する家系は高齢かつ下肢発症、進行がやや遅い点で表現型が異なった。続いて *TARDBP* 変異を全 4 家系 (p.G357S 変異 2 家系、p.N345S、p.G376D 変異各 1 家系) に同定した。さらに *OPTN*、*ANG* 変異を各 1 家系に同定し、*OPTN* 変異例で認知機能障害を認めた。

また、1 家系に遺伝性痙性対麻痺で報告のある *ALDH18A1* 変異を同定し、そのヘテロ接合性変異が ALS の表現型を呈し得る。沖縄出身の下位運動ニューロン障害型 ALS に *TFG* 変異を同定した。同胞に類症ある緩徐進行・下肢遠位筋優位型では *VRK1* ホモ接合性変異を検出した。*TBKI*、*NEFH*、*ANXA11*、*SPG11* において ALS 既知のレアバリエントを検出した。ALS および MND 関連遺伝子の新規バリエントとして、病的意義の可能性ある *VCP* 変異を見出した。*C9ORF72* のリピート伸長変異は 2 家系に同定し、いずれも前頭側頭型認知症の合併を認めた。

D. 考察

本邦における家族性 ALS の遺伝学的背景を 47.0% (71 家系) で明らかにした。*SOD1* 変異が最多 (29.8%)、ついで *FUS* 変異 (9.9%)、*TARDBP* 変異 (2.6%) と続き、残る既知変異はいずれも少数と、頻度は昨年度までとほぼ同様である。今後も新たな試料と正確な臨床情報の収集を継続し本研究を継続することで、本邦における家族性 ALS の遺伝学的背景と遺伝子型－表現型関連を解明する必要がある。

E. 結論

本研究調査により、日本人家族性 ALS の

臨床症状 (表現型) と遺伝学的背景の解明がさらに進んだ。このような多様性が解明されることで、ALS 診断基準の改訂にもつながると期待される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表 (2021/4/1～2022/3/31 発表)

1. 論文発表

Matsumoto Y, Ohyama A, Kubota T, Ikeda K, Kaneko K, Takai Y, Warita H, Takahashi T, Misu T, **Aoki M**. MOG Antibody-Associated Disorders Following SARS-CoV-2 Vaccination: A Case Report and Literature Review. *Front Neurol*. 2022; 13: 845755.

Soga T, Suzuki N, Kato K, Kawamoto-Hirano A, Kawauchi Y, Izumi R, Toyoshima M, Mitsuzawa S, Shijo T, Ikeda K, Warita H, Katori Y, **Aoki M**, Kato M. Long-term outcomes after surgery to prevent aspiration for patients with amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Neurol*. 2022; 22(1): 94.

Koshihara Y, Ikeda R, Suzuki J, Honkura Y, Funayama Y, Ikeda K, Warita H, Aoki M, Kawase T, Katori Y. Malignant otitis externa presenting cerebral infarction from pseudoaneurysm: A case report and a review of the literature. *Clin Case Rep*. 2022; 10(2): e05276.

Li Y, Chen W, Ogawa K, Koide M, Takahashi T, Hagiwara Y, Itoi E, Aizawa T, Tsuchiya M, Izumi R, Suzuki N, **Aoki M**, Kanzaki M. Feeder-supported in vitro exercise model using human satellite cells from patients with sporadic inclusion body myositis. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 1082.

Tohnai G, Nakamura R, Atsuta N, Nakatochi M, Hayashi N, Ito D, Watanabe H, Watanabe

H, Katsuno M, Izumi Y, Taniguchi A, Kanai K, Morita M, Kano O, Kuwabara S, Oda M, Abe K, **Aoki M**, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Ishihara T, Kawata A, Yokota T, Hasegawa K, Nagano I, Yabe I, Tanaka F, Kuru S, Hattori N, Nakashima K, Kaji R, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Mutation screening of the DNAJC7 gene in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*. 2021: S0197-4580(21)00358-4.

Ezura M, Kikuchi A, Okamura N, Ishiki A, Hasegawa T, Harada R, Watanuki S, Funaki Y, Hiraoka K, Baba T, Sugeno N, Yoshida S, Kobayashi J, Kobayashi M, Tano O, Ishiyama S, Nakamura T, Nakashima I, Mugikura S, Iwata R, Taki Y, Furukawa K, Arai H, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, Takeda A, **Aoki M**. ¹⁸F-THK5351 Positron Emission Tomography Imaging in Neurodegenerative Tauopathies. *Front Aging Neurosci*. 2021; 13: 761010.

Kato H, Sato H, Okuda M, Wu J, Koyama S, Izumi Y, Waku T, Iino M, **Aoki M**, Arawaka S, Ohta Y, Ishizawa K, Kawasaki K, Urano Y, Miyasaka T, Noguchi N, Kume T, Akaike A, Sugimoto H, Kato T. Therapeutic effect of a novel curcumin derivative GT863 on a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2021: 1-7.

Okada Y, Izumi R, Hosaka T, Watanabe S, Shijo T, Hatchome N, Konishi R, Ichimura Y, Okiyama N, Suzuki N, Misu T, **Aoki M**. Anti-NXP2 antibody-positive dermatomyositis developed after COVID-19 manifesting as type I interferonopathy. *Rheumatology* (Oxford). 2021: keab872.

Akaishi T, Misu T, Fujihara K, Takahashi T,

Takai Y, Nishiyama S, Kaneko K, Fujimori J, Ishii T, **Aoki M**, Nakashima I. Relapse activity in the chronic phase of anti-myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *J Neurol*. 2021 Nov 25. online ahead of print.

Akaishi T, Misu T, Fujihara K, Nakaya N, Nakamura T, Kogure M, Hatanaka R, Itabashi F, Kanno I, Takahashi T, Kuroda H, Fujimori J, Takai Y, Nishiyama S, Kaneko K, Ishii T, Aoki M, Nakashima I, Hozawa A. White blood cell count profiles in multiple sclerosis during attacks before the initiation of acute and chronic treatments. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 22357.

Konomatsu K, Izumi R, Suzuki N, Takai Y, Shirota Y, Saito R, Kuroda H, **Aoki M**. A rare case of sporadic inclusion body myositis and rheumatoid arthritis exhibiting ectopic lymphoid follicle-like structures: a case report and literature review. *Neuromuscul Disord*. 2021; 31(9): 870-876.

Matsumura T, Takada H, Kobayashi M, Nakajima T, Ogata K, Nakamura A, Funato M, Kuru S, Komai K, Futamura N, Adachi Y, Arahata H, Fukudome T, Ishizaki M, Suwazono S, **Aoki M**, Matsuura T, Takahashi MP, Sunada Y, Hanayama K, Hashimoto H, Nakamura H. A web-based questionnaire survey on the influence of coronavirus disease-19 on the care of patients with muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2021; 31(9): 839-846.

Akaishi T, Himori N, Takeshita T, Misu T, Takahashi T, Takai Y, Nishiyama S, Fujimori J, Ishii T, **Aoki M**, Fujihara K, Nakazawa T, Nakashima I. Five-year visual outcomes after optic neuritis in anti-MOG antibody-associated disease. *Mult Scler Relat Disord*. 2021; 56: 103222.

Hasegawa T, Hosaka T, Harada R, Kawahata I, Hoshino K, Sugeno N, Kikuchi A, **Aoki M**. Case Report: Guitarist's cramp as the initial manifestation of dopa-responsive dystonia with a novel heterozygous *GCHI* mutation. **Aoki M**. 2021; 10: 361.

Nakajima T, Sankai Y, Takata S, Kobayashi Y, Ando Y, Nakagawa M, Saito T, Saito K, Ishida C, Tamaoka A, Saotome T, Ikai T, Endo H, Ishii K, Morita M, Maeno T, Komai K, Ikeda T, Ishikawa Y, Maeshima S, **Aoki M**, Ito M, Mima T, Miura T, Matsuda J, Kawaguchi Y, Hayashi T, Shingu M, Kawamoto H. Cybernic treatment with wearable cyborg Hybrid Assistive Limb (HAL) improves ambulatory function in patients with slowly progressive rare neuromuscular diseases: a multicentre, randomised, controlled crossover trial for efficacy and safety (NCY-3001). **Orphanet J Rare Dis**. 2021; 16(1): 304.

Aizawa H, Kato H, Oba K, Kawahara T, Okubo Y, Saito T, Naito M, Urushitani M, Tamaoka A, Nakamagoe K, Ishii K, Kanda T, Katsuno M, Atsuta N, Maeda Y, Nagai M, Nishiyama K, Ishiura H, Toda T, Kawata A, Abe K, Yabe I, Takahashi-Iwata I, Sasaki H, Warita H, **Aoki M**, Sobue G, Mizusawa H, Matsuyama Y, Haga T, Kwak S. Randomized phase 2 study of perampanel for sporadic amyotrophic lateral sclerosis. **J Neurol**. 2022; 269(2): 885-896.

Mitsuzawa S, Suzuki N, Akiyama T, Ishikawa M, Sone T, Kawada J, Funayama R, Shirota M, Mitsuhashi H, Morimoto S, Ikeda K, Shijo T, Ohno A, Nakamura N, Ono H, Ono R, Osana S, Nakagawa T, Nishiyama A, Izumi R, Kaneda S, Ikeuchi Y, Nakayama K, Fujii T, Warita H, Okano H, **Aoki M**. Reduced PHOX2B stability causes axonal growth impairment in motor neurons with

TARDBP mutations. **Stem Cell Reports**. 2021; 16(6): 1527-1541.

Akaishi T, Takahashi T, Misu T, Kaneko K, Takai Y, Nishiyama S, Ogawa R, Fujimori J, Ishii T, **Aoki M**, Fujihara K, Nakashima I. Difference in the Source of Anti-AQP4-IgG and Anti-MOG-IgG Antibodies in CSF in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. **Neurology**. 2021; 97(1): e1-e12.

Nogami M, Ishikawa M, Doi A, Sano O, Sone T, Akiyama T, **Aoki M**, Nakanishi A, Ogi K, Yano M, Okano H. Identification of hub molecules of FUS-ALS by Bayesian gene regulatory network analysis of iPSC model: iBRN. **Neurobiol Dis**. 2021; 155: 105364.

Kikuchi A, Yoneda M, Hasegawa T, Matsunaga A, Ikawa M, Nakamura T, Ezura M, Baba T, Sugeno N, Ishiyama S, Nakamoto Y, Takeda A, **Aoki M**. High prevalence of serum anti-NH₂-terminal of α -enolase antibodies in patients with multiple system atrophy and corticobasal syndrome. **J Neurol**. 2021; 268(11): 4291-4295.

Inoue-Shibui A, Niihori T, Kobayashi M, Suzuki N, Izumi R, Warita H, Hara K, Shirota M, Funayama R, Nakayama K, Nishino I, **Aoki M**, Aoki Y. A novel deletion in the C-terminal region of HSPB8 in a family with rimmed vacuolar myopathy. **J Hum Genet**. 2021; 66(10): 965-972.

Takai Y, Misu T, Suzuki H, Takahashi T, Okada H, Tanaka S, Okita K, Sasou S, Watanabe M, Namatame C, Matsumoto Y, Ono H, Kaneko K, Nishiyama S, Kuroda H, Nakashima I, Lassmann H, Fujihara K, Itoyama Y, **Aoki M**. Staging of astrocytopathy and complement activation in neuromyelitis optica spectrum disorders. **Brain**. 2021; 144(8): 2401-2415.

Akaishi T, Himori N, Takeshita T, Fujihara K, Misu T, Takahashi T, Fujimori J, Ishii T, **Aoki M**, Nakazawa T, Nakashima I. Optic neuritis after ocular trauma in anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Brain Behav.* 2021; 11(5): e02083.

Takai Y, Kuroda H, Misu T, Akaishi T, Nakashima I, Takahashi T, Nishiyama S, Fujihara K, **Aoki M**. Optimal management of neuromyelitis optica spectrum disorder with aquaporin-4 antibody by oral prednisolone maintenance therapy. *Mult Scler Relat Disord.* 2021; 49: 102750.

Akaishi T, Takahashi T, Fujihara K, Misu T, Fujimori J, Takai Y, Nishiyama S, Abe M, Ishii T, **Aoki M**, Nakashima I. Impact of comorbid Sjögren syndrome in anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol.* 2021; 268(5): 1938-1944.

2. 学会発表

Suzuki N, Kawada J, Akiyama T, Mitsuzawa S, Kato M, Warita H, Fujii T, Eggen K, Okano H, **Aoki M**. Motor nerve organoid is useful tool to analyze axonal degeneration of ALS. 第 62 回日本神経学会学術大会 (62st Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology) (京都・web) 2021 年 5 月 20 日

Mitsuzawa S, Suzuki N, Akiyama T, Ishikawa M, Sone T, Kawada J, Funayama R, Mitsuhashi H, Nishiyama A, Ikeda K, Shijo T, Nakamura N, Ono Y, Ono R, Izumi R, Ohno A, Nakagawa T, Nakayama K, Warita H, Okano H, **Aoki M**. Axonal growth impairment in iPS-derived motor neurons with *TARDBP* mutations. 同上.

Mitsuzawa S, Suzuki N, Akiyama T,

Ishikawa M, Sone T, Kawada J, Mitsuhashi H, Morimoto S, Ikeda K, Shijo T, Ohno A, Nakamura N, Ono H, Ono R, Nishiyama A, Izumi R, Kato M, Warita H, Okano H, **Aoki M**. Reduced PHOX2B stability causes axonal growth impairment in motor neurons with *TARDBP* mutations. PACTALS 2021 (Nagoya) 17–18 September, 2021.

Mitsuzawa S, Suzuki N, Akiyama T, Ishikawa M, Sone T, Kawada J, Mitsuhashi H, Morimoto S, Ikeda K, Shijo T, Ohno A, Nakamura N, Ono H, Ono R, Nishiyama A, Izumi R, Kaneda S, Ikeuchi Y, Nakayama K, Fujii T, Warita H, Okano H, **Aoki M**. Reduced PHOX2B stability causes axonal growth impairment in motor neurons with ALS-linked *TARDBP* mutations. ISSCR 2021 Tokyo (Tokyo) 27–29 October, 2021.

Mitsuzawa S, Suzuki N, Akiyama T, Ishikawa M, Sone T, Kawada J, Funayama R, Shirota M, Mitsuhashi H, Morimoto S, Ikeda K, Shijo T, Ohno A, Nakamura N, Ono H, Ono R, Nishiyama A, Izumi R, Kaneda S, Ikeuchi Y, Nakayama K, Fujii T, Kato M, Warita H, Okano H, **Aoki M**. Axonal growth impairment in motor neurons with *TARDBP* mutations were mediated by PHOX2B downregulation. 32th international symposium on ALS/MND (web) 7–10 December, 2021.

望月秀樹, **青木正志**, 池中建介, 井上治久, 岩坪威, 宇川義一, 岡澤均, 小野賢二郎, 小野寺理, 北川一夫, 齊藤祐子, 下畑享良, 高橋良輔, 戸田達史, 中原仁, 松本理器, 水澤英洋, 三井純, 村山繁雄, 勝野雅央, 青木吉嗣, 石浦浩之, 和泉唯信, 小池春樹, 島田齊, 高橋祐二, 徳田隆彦, 中嶋秀人, 波田野琢, 三澤園子, 渡辺宏久, 水澤英洋, 阿部康二, 宇川義一, 梶龍兒, 亀井聡, 神田隆, 吉良潤一, 楠進, 鈴木則宏, 祖父江

元, 高橋良輔, 辻省次, 中島健二, 西澤正豊, 服部信孝, 福山秀直, 峰松一夫, 村山繁雄, 望月秀樹, 山田正仁, 日本神経学会将来構想委員会. 脳神経疾患克服に向けた研究推進の提言 2020、総論. 臨床神経学 2021; 61(11): 709-721.

青木正志, 西山亜由美. 【神経疾患を克服する-わが国の戦略(1)】 研究手法の最新の話 題 遺伝子・ゲノム医療. Clinical Neuroscience 2021; 39(9): 1103-1108.

青木正志, 井泉瑠美子, 鈴木直輝. 遠位型ミオパチーのシアル酸治療. BIO Clinica 2021; 36(9): 838-842.

割田仁, 池田謙輔, **青木正志**. 【多系統蛋白質症に関する最近の進歩】 RNP 顆粒生成・分解からみた多系統蛋白質症. 脳神経内科 2021; 95(1): 112-120.

青木正志. Digest シリーズ ALS 創薬の現状 (Vol.1) 「ALS 創薬の現状」連載によせて. Medical Science Digest 2021; 47(8): 397-399.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

筋萎縮性側索硬化症における上位運動ニューロン徴候と運動野興奮性増大

研究分担者 桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院神経内科学

研究要旨 閾値追跡法経頭蓋2連発磁気刺激検査の、日本人ALS患者診断における有用性を検討した。これによって検出される運動野興奮性増大の背景病態を探った。

桑原聡・千葉大学大学院医学研究院教授

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の診断には、上位および下位運動ニューロン徴候を検出する必要がある。下位運動ニューロン障害の評価手法として筋電図検査の有用性が確立している一方、上位運動ニューロン徴候の評価手法としては、神経診察以外に確立した手法がない。閾値追跡法を用いた経頭蓋2連発磁気刺激検査（TT-TMS）は、運動野興奮性を詳細に評価できる検査手法として注目されている。更に、ALS上位運動ニューロン障害の代替手法として、有用性が指摘されている。この検査で検出されるaveraged short interval intracortical inhibition (SICI) (1-7ms)は、感度73%、特異度80%という高い識別度で、ALSおよびALS類似疾患を鑑別できると報告されている（Menon et al., Lancet Neurol. 2015）。しかしこれらの論文は、主に欧州や豪州の白人を対象とした研究であり、日本人を対象とした報告は殆どない。さらに、この運動野興奮性増大の背景病態には、不明な点も多い。TT-TMSを日本人ALS患者に適応し、その有用性および、運動野興奮性増大と臨床症候との関連を検討した。

B. 研究方法

TT-TMSを、ALS患者97名および健常者57名を対象として実施した。具体的には、短母指外転筋に電極を配置し、目標とするMotor evoked potential (MEP)振幅0.2mVを導出するための最適な運動野磁気刺激閾値を追跡した。条件刺激として、目標振幅を導出するための刺激強度の80%の磁気刺激を設定した。2連発磁気刺激の間隔を1~30msに設定し、各刺激間隔で、目標振幅を導出するための試験刺激強度を測定した。またこの刺激強度を、目標振幅を導出する単発刺激の刺激強度と比較し、その比率を算出した。更に、averaged SICI(1-7ms)値と、臨床所見との関係を解析した。

（倫理面への配慮）

本研究は倫理委員会の承認を得ている。また個人情報保護に関しても細心の留意を行っている。

C. 研究結果

日本人ALS患者の97名の背景としては、男性52名、平均年齢67.4 (12.7) 歳、平均罹病期間18.9 (16.2) か月、初発部位は球症状33名、四肢64名であった。上位運動ニューロン徴候スコア平均4.4 (3.8)、平均ALS機能評価スケール(ALSFRS-R)は39.1 (5.2)、短母指外転筋複合筋活動電位振幅平均4.0 (2.7) mVであった。ALS患者のaveraged SICI(1-7ms)の平均値は1.9%であり、健常者平均値は8.7%と比べて有意に低下しており(p < 0.01)、運動や興奮性増大が示唆された。Averaged SICI(1-7ms)値が皮質興奮性増大の境界値

(Menon et al, Lancet Neurol. 2015) とされる5.5%未満のALS患者は、全体の62%であった。腱反射亢進を認めないALS患者23名でも、同様に61%の患者が皮質興奮性増大を示していた。Averaged SICI (1-7ms)値が低下している患者は、そうでない患者と比べてALS FRS-R値が有意に低く ($p = 0.02$)、より病期が進行した患者であった。一方、この2群間で、年齢、性別、発症部位、罹病期間、正中神経CMAP振幅、上位運動ニューロンスコア値に有意な差はなかった。

D. 考察

日本人ALS患者でも健常者と比べて、averaged SICI(1-7ms)値が有意に低下しており、運動野興奮性増大を反映した所見であると考えられた。TT-TMSは日本人ALSにおいても、上位運動ニューロン機能障害の検出に有用である可能性が示唆された。

既報 (Menon et al, Lancet Neurol. 2015) では、averaged SICI(1-7ms)値を用いると、ALSおよびALS類似疾患を感度は73%、特異度81%で診断できると報告されている。本研究では健常者を対照としたものの、感度約62%、特異度約63%程度とも考えられ、日本人ALS患者においても既報と同様にALS診断に有用である可能性が示唆された。

更に上位運動ニューロン徴候を欠いた患者でもこのaveraged SICI(1-7ms)値は低下しており、上位運動ニューロン徴候の代替検査となりえる可能性が示唆された。

SICIは運動皮質内のGABA介在抑制性ニューロンの機能を反映するとされている。ALS患者における機能画像を用いた研究では、GABA介在神経の機能低下が報告されている。更に剖検検体を用いた研究でも、GABA介在神経の発現低下が報告されている。本研究で認められたSICI低下は、GABA介在神経の変性脱落を反映している可能性が考えられた。一方、臨床所見との関係では、より病期の進んだ患者の方がより興奮性が増大しており、これもGABA介在神経の変性脱落を示している可能性が考えられた。

E. 結論

閾値追跡法を用いた経頭蓋2連発磁気刺激検査は、日本人ALS症例においても状態運動ニューロン障害を検出できる可能性があると考えられた。今後、日本人症例におけるデータを蓄積し、ALS診断における有用性を更に検討していく必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakano Y, Hirano S, Kojima K, Li H, Sakurai T, Suzuki M, Tai H, Furukawa S, Sugiyama A, Yamanaka Y, Yamamoto T, Iimori T, Yokota H, Mukai H, Horikoshi T, Uno T, Kuwabara S. Dopaminergic Correlates of Regional Cerebral Blood Flow in Parkinsonian Disorders. *Mov Disord*. In press.
2. Suzuki YI, Shibuya K, Misawa S, Suichi T, Tsuneyama A, Kojima Y, Nakamura K, Kano H, Prado M, Kuwabara S. Fasciculation intensity and limb dominance in amyotrophic lateral sclerosis: a muscle ultrasonographic study. *BMC Neurol*. 2022 Mar 11;22(1):85.
3. Suzuki YI, Ma Y, Shibuya K, Misawa S, Suichi T, Tsuneyama A, Nakamura K, Matamala JM, Dharmadasa T, Vucic S, Fan D, Kiernan MC, Kuwabara S. Effect of racial background on motor cortical function as measured by threshold tracking transcranial magnetic stimulation. *J Neurophysiol*. 2021 Sep 1;126(3):840-844.
4. Sugiyama A, Takeda T, Koide M, Yokota H, Mukai H, Kitayama Y, Shibuya K, Araki N, Ishikawa A, Iose S, Ito K, Honda K, Yamanka Y, Sano T, Saito Y, Arai K, Kuwabara S. Coexistence of neuronal intranuclear inclusion disease and amyotrophic lateral sclerosis: an autopsy case. *BMC Neurol*. 2021 Jul 9;21(1):273.
5. Araki N, Yamanaka Y, Poudel A, Fujinuma Y, Katagiri A, Kuwabara S, Asahina M. Electrogastrography for diagnosis of early-stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021 May;86:61-66.

2. 学会発表

1. 車田賢太郎, 杉山淳比古, 平野成樹, 吉武美紀, 焼山正嗣, 桑原聡 パーキンソン病におけるパレイドリアテストを用いた錯視反応の検出 第62回日本神経学会学術大会 2021 京都

2. 澁谷和幹、鈴木陽一、三澤園子、水地智基、常山篤子、中村圭吾、狩野裕樹、大谷亮、諸岡茉莉恵、青墳佑弥、Mario Prado、桑原聡 球脊髄性筋萎縮症の症状進行速度における神経軸索興奮性の関与 第 62 回日本神経学会学術大会 2021 京都
3. 鈴木政秀、平野成樹、山本達也、山中義崇、古川彰吾、阿部翠、宇治百合子、樋口佳則、桑原聡 Parkinson 病に対する脳深部刺激療法と Western Aphasia Battery の長期経過の横断研究 第 62 回日本神経学会学術大会 2021 京都
4. 鈴木 陽一、澁谷 和幹、三澤 園子、水地 智基、常山 篤子、小島 雄太、中村 圭吾、狩野 裕樹、Prado Mario、青墳 佑弥、大谷 亮、諸岡 茉莉恵、桑原 聡 筋萎縮性側索硬化症における運動ニューロン興奮性変化の病期による変化 第 62 回日本神経学会学術大会 2021 京都
5. 大谷亮、澁谷和幹、清水俊夫、北大路隆正、能登祐一、水地智基、中村圭吾、狩野裕樹、諸岡茉莉恵、青墳佑弥、三澤園子、桑原聡 筋萎縮性側索硬化症の新たな診断基準、Gold Coast 診断基準の有用性 第 51 回日本臨床神経生理学会学術大会 2021 仙台

2.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

JaCALS の現状と今後の展開について

研究分担者 祖父江 元
愛知医科大学

共同研究者 熱田直樹¹、中村亮一¹、藤内玄規¹、岡田洋平¹

中朽昌弘²、岡田随象³、長崎正朗⁴、岡野栄之⁵、関正博⁶、JaCALS

1. 愛知医科大学、2. 名古屋大学、3. 大阪大学、4. 京都大学、5. 慶應義塾大学
6. 神戸天然物化学

研究要旨

【目的】我が国の多施設共同筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者レジストリ JaCALS では ALS 患者の縦断的な臨床情報、ゲノム DNA、不死化細胞を蓄積している。これらを統合した解析により、ALS に対する革新的な治療開発を目指す。

【方法】JaCALS では ALS 患者 2080 例の登録があり、横断的臨床情報に加えて登録例の重症度推移、気管切開や死亡など重要なイベントの時期などを前向きに収集している。今年度 6 施設において新規立ち上げを行っており、合計で全国 39 施設の参加となる。ほぼ全例の遺伝子検体と不死化リンパ球を併せて保存している。SNP アレイ 1500 例、全エクソーム解析 1100 例、全ゲノム解析 500 例のゲノム解析データがあり、これらを統合した解析を行う。不死化リンパ球から iPS 細胞を作製し、運動ニューロンを誘導して表現型解析を行う。

【結果および考察】ゲノム統計、生物統計、数理解析の高度な専門的実績を有する研究者と臨床、ゲノム、細胞の専門性を持つ研究者による統合した解析を実施できる体制を構築した。ALS 患者 iPS 細胞について 70 例以上のパネルを構築し、運動ニューロンへの分化誘導を行った。運動ニューロンの培養条件を最適化し、神経突起長、神経突起の染色強度などで再現性良く孤発性 ALS の表現型を検出することに成功した。

【結論】個別の孤発性 ALS 患者の発症、進行、予後に関わる遺伝子群と遺伝子発現パターンは多様である。様々な phenotype/genotype を持つ患者由来 iPS 細胞から誘導した運動ニューロンでの網羅的遺伝子発現解析や、病的表現型を改善させる薬剤の探索、検証により、孤発性 ALS 患者に対する有効な個別化治療の開発につながる可能性がある。

A.研究目的

これまで ALS をはじめとする神経変性疾患は病態抑止療法の存在しない難病であり、治療開発は困難であったが、病態関連遺伝子・分子が分かりはじめ、中枢神経内に治療介入する手段の発展により、革新的な治療開発のチャンスが生まれてきている。SOD1 遺伝子変異例など単一遺伝子病として発症する ALS に対しては核酸医薬の開発が進められ、成果を挙げつつある。

しかし大部分を占める孤発性 ALS など孤発性神経変性疾患に対する治療開発は、未だ方法論が確立していない。

我が国の多施設共同 ALS 患者レジストリ JaCALS では ALS 患者の縦断的な臨床情報、ゲノム DNA、不死化細胞を蓄積している。これらを統合した解析により、孤発性 ALS に対する革新的な治療開発を目指す。

B.研究方法

JaCALS では 2022 年 2 月末までに ALS 患者 2080 例の登録を行った。横断的臨床情報に加えて登録例の重症度推移、気管切開や死亡など重要なイベントの時期などを前向きに収集している。今年度 6 施設において新規立ち上げを行っており、合計で全国 39 施設の参加となる。ほぼ全例の遺伝子検体と不死化リンパ球を併せて保存している。SNP アレイ 1500 例、全エクソーム解析 1100 例、全ゲノム解析 500 例のゲノム解析データを蓄積している。不死化リンパ球から iPS 細胞を作製する技術が確立され、運動ニューロンを誘導して表現型解析を行うことができる。

厚生労働省から患者レジストリの基準として「レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点について」と「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方について」（薬生薬審発 0323 第 1 号、第 2 号、2021 年 3 月 23 日）が出された。これらに対応するために、2020 年度までに JaCALS データベースシステムを新たに構築し、コンピューターシステムバリデーションを実施した。それまでの全調査資料を手順書に基づいて新システムに再入力を行った。レジストリ運営のための各種手順書の整備も行った。

C.研究結果

ラジカットの製造販売後調査である SUNRISE Japan から得られるラジカット投与 ALS 患者の予後調査データと、JaCALS の予後データを比較する解析を 2023 年以降に実施するための検討を行った。その解析結果を再審査請求に使用しうるか、PMDA による対面助言を受けた。レジストリ運営の手順や各種記録のあり方などについて、理解が得られた。

ゲノム統計、生物統計、数理的解析の高度な専門的実績を有する研究者と臨床、ゲノム、細胞の専門性を持つ研究者による統合した解析を実施

できる体制を構築した。JaCALS に蓄積された不死化リンパ球を用いて孤発性 ALS 患者 iPS 細胞について 70 例以上のパネルを構築し、運動ニューロンへの分化誘導を行った。運動ニューロンの培養条件を最適化し、神経突起長、神経突起の染色強度などで再現性良く孤発性 ALS の表現型を検出することに成功した。

D.考察

大規模 ALS 患者レジストリシステムのアップグレードを進め、データを治療検証などに活用していくめどをつけることができた。

ALS 患者レジストリに蓄積された大規模な臨床ゲノムデータを網羅的に用いたデータドリブン型の解析により、孤発性 ALS の発症、進行、予後を規定する因子を明らかにすることができる。さらに個別の ALS 患者の臨床データ、ゲノムデータ、iPS 細胞とそこから誘導された運動ニューロンの組み合わせにより、病態解析や治療薬スクリーニング、検証につなげられる可能性がある。

E.結論

大規模 ALS 患者レジストリを、新規に発出されたレジストリ基準に沿う形で利活用できる体制を整えた。

様々な phenotype/genotype を持つ患者由来 iPS 細胞から誘導した運動ニューロンでの網羅的遺伝子発現解析や、病的表現型を改善させる薬剤の探索、検証により、孤発性 ALS 患者に対する有効な個別化治療の開発につながる可能性がある。

F.健康危険情報

特記なし。

G.研究発表

1. 論文発表

Serum asymmetric dimethylarginine level

correlates with the progression and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. Ikenaka K, Maeda Y, Hotta Y, Nagano S, Yamada S, Ito D, Torii R, Kakuda K, Tatebe H, Atsuta N, Aguirre C, Kimura Y, Baba K, Tokuda T, Katsuno M, Kimura K, Sobue G, Mochizuki H. *Eur J Neurol.* 2022 Jan 19. doi: 10.1111/ene.15254.,

Mutation screening of the DNAJC7 gene in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Tohnai G, Nakamura R, Atsuta N, Nakatochi M, Hayashi N, Ito D, Watanabe H, Watanabe H, Katsuno M, Izumi Y, Taniguchi A, Kanai K, Morita M, Kano O, Kuwabara S, Oda M, Abe K, Aoki M, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Ishihara T, Kawata A, Yokota T, Hasegawa K, Nagano I, Yabe I, Tanaka F, Kuru S, Hattori N, Nakashima K, Kaji R, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). *Neurobiol Aging.* 2021 Dec 11:S0197-4580(21)00358-4. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2021.12.002.

Fiber-specific white matter analysis reflects upper motor neuron impairment in amyotrophic lateral sclerosis. Ogura A, Kawabata K, Watanabe H, Choy SW, Bagarinao E, Kato T, Imai K, Masuda M, Ohdake R, Hara K, Nakamura R, Atsuta N, Nakamura T, Katsuno M, Sobue G. *Eur J Neurol.* 2022 Feb;29(2):432-440.

2. 学会発表

第 62 回日本神経学会学術大会シンポジウム、2021 年 5 月 21 日、京都、ムーンショット型研究開発：疾患の予測・予防を目指す革新的イノベーション創出、祖父江元

第 62 回日本神経学会学術大会、2021 年 5 月 21

日、京都、A multi-ethnic meta-analysis identifies novel genes, including ACSL5, associated with ALS、中村亮一、熱田直樹、藤内玄規、中柝昌弘、林直毅、渡辺宏久、勝野雅央、和泉唯信、服部信孝、森田光哉、谷口彰、狩野修、織田雅也、桑原聡、梶龍兒、桃沢幸秀、三澤計治、長崎正朗、祖父江元、JaCALS

第 62 回日本神経学会学術大会シンポジウム、2021 年 5 月 22 日、京都、ALS のゲノム研究、熱田直樹、中村亮一、藤内玄規、祖父江元

PACTALS 2021 NAGOYA 2021 年 9 月 17 日～18 日 web 開催 An ALS patient SynGAP 3' UTR variant at the FUS binding site causes aberrant SynGAP splicing and spine abnormalities by recruiting hnRNPK. Satoshi Yokoi, Takuji Ito, Kentaro Sahashi, Ryoichi Nakamura, Shinsuke Ishigaki, Naoki Atsuta, Katsuno Masahisa, Yohei Okada, Gen Sobue.

PACTALS 2021 NAGOYA 2021 年 9 月 17 日～18 日 web 開催 Genome-wide meta-analysis identifies novel genes, including ACSL5, associated with amyotrophic lateral sclerosis. Ryoichi Nakamura, Kazuharu Misawa, Genki Tohnai, Masahiro Nakatochi, Naoki Atsuta, Naoki Hayashi, Masahisa Katsuno, Yuishin Izumi, Nobutaka Hattori, Mitsuya Morita, Akira Taniguchi, Osamu Kano, Masaya Oda, Satoshi Kuwabara, Ryuji Kaji, Jun-ichi Niwa, Manabu Doyu, Masao Nagasaki, Gen Sobue, the Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research : JaCALS

PACTALS 2021 NAGOYA 2021 年 9 月 17 日～18 日 web 開催 Genetic analysis of KIF5A gene in Japanese patients with sporadic ALS. Ryoichi Nakamura, Naoki Atsuta, Genki Tohnai,

Masahiro Nakatochi, Naoki Hayashi, Masahisa Katsuno, Yuishin Izumi, Akira Taniguchi, Nobutaka Hattori, Mitsuya Morita, Osamu Kano, Satoshi Kuwabara, Masaya Oda, Koji Abe, Kouichi Mizoguchi, Ryuji Kaji, Jun-ichi Niwa, Manabu Doyu, Gen Sobue, the Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research : JaCALs

PACTALS 2021 NAGOYA 2021年9月17日～18日 web 開催 Mutation screening of the DNAJC7 gene in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Genki Tohnai, Ryoichi Nakamura, Naoki Atsuta, Masahiro Nakatochi, Naoki Hayashi, Masahisa Katsuno, Yuishin Izumi, Akira Taniguchi, Nobutaka Hattori, Mitsuya Morita, Osamu Kano, Satoshi Kuwabara, Masaya Oda, Koji Abe, Kouichi Mizoguchi, Ryuji Kaji, Gen Sobue.

H.知的所有権の取得状況

特記なし。

4 リピートタウオパチー、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭葉変性症における

TDP-43 病理を介した共通病態の解明

研究分担者 祖父江 元
愛知医科大学

共同研究者 陸雄一¹、吉田真理¹、岩崎靖¹

1. 愛知医科大学 加齢医科学研究所

研究要旨

【目的】4 リピートタウは進行性核上性麻痺（PSP）と皮質基底核変性症（CBD）の病態関連タンパクである。一方、TDP-43 は筋萎縮性側索硬化症（ALS）と前頭側頭葉変性症（FTLD）の病態に関与する。近年、タウタンパク関連疾患の患者脳に TDP-43 凝集が観察されたり、逆に TDP-43 関連疾患の患者脳にタウタンパク凝集が起きたりすることが報告されている。我々は、4 リピートタウ関連疾患と TDP-43 関連疾患との間に共通した病態があるのではないかと仮説を立てた。本研究では、様々なタウ関連疾患の脊髄運動ニューロンに、ALS/FTLD 患者でみられるような TDP-43 病理があるかどうかを検討した。

【方法】4 リピートタウ関連疾患（PSP、CBD、GGT）、3 リピートタウ関連疾患（ピック病）、アルツハイマー病、およびコントロールの連続剖検例 106 症例において、脊髄と大脳一次運動野を観察した。

【結果および考察】脊髄運動ニューロンの TDP-43 病理（核外移行と細胞質内凝集）は PSP の約 40%、CBD の約 60% でみられた。凝集体の形態的・電顕的特徴は ALS のそれと類似していた。脊髄における TDP-43 と 4 リピートタウ凝集物の量は相関したが、TDP-43 凝集物はタウ凝集のない細胞に多く見られた。脊髄運動ニューロンの脱落は明らかでなかったが、ミクログリアの反応は TDP-43 の凝集量と相関した。脊髄運動ニューロンに TDP-43 病理のあった PSP・CBD 症例は、一次運動野にも高率に TDP-43 病理を示した。次に、近年 ALS・FTLD の疾患制御タンパクとして同定された SFPQ (Splicing Factor Proline/Glutamine Rich) の核内発現を、脊髄運動ニューロンで検討した。正常ならばみられるはずの SFPQ と FUS (fused-in-sarcoma) との会合が、PSP・CBD・ALS 患者の脊髄運動ニューロンでは障害されていた。また 4 リピートタウもしくは TDP-43 凝集のあるニューロンでは SFPQ の発現が低下ないし消失していた。GGT (globular glial tauopathy)、ピック病、アルツハイマー病、およびコントロールの脊髄運動ニューロンには、TDP-43 病理や SFPQ 異常は見られなかった。

【結論】運動ニューロン TDP-43 病理は、PSP・CBD と ALS との共通した病態を示唆する。その共通病態に、SFPQ の機能不全が関与している可能性がある。

A. 研究目的

神経難病である 4 リピートタウオパチー（進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症）と筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭葉変性症における T

DP-43 病理を介した共通病態を解明し、バイオマーカー、治療標的分子を探索する。

B. 研究方法

進行性核上性麻痺（PSP）、皮質基底核変性症（CBD）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、前頭側頭葉変性症（FTLD）の患者剖検組織をもちいて、これらに共通した病態関連タンパクの異常がないかを探索した。特に、筋萎縮性側索硬化症の重要病変である運動ニューロンに注力して解析を行った。

（倫理面への配慮）すべての剖検組織の採取と研究利用は文書による同意を遺族から取得している。剖検組織を用いた研究デザインについては愛知医科大学倫理委員会の承認をえている。

C.研究結果

脊髄運動ニューロンの TDP-43 病理（核外移行と細胞質内凝集）は PSP の約 40%、CBD の約 60% でみられた。凝集体の形態的・電顕的特徴は ALS のそれと類似していた。ミクログリアの反応は TDP-43 の凝集量と相関した。

さらに、近年 ALS・FTLD の疾患制御タンパクとして同定された SFPQ (Splicing Factor Proline/Glutamine Rich) の核内発現を、脊髄運動ニューロンで検討した。正常ならばみられるはずの SFPQ と FUS (fused-in-sarcoma) との会合が、PSP・CBD・ALS 患者の脊髄運動ニューロンでは障害されていた。また 4 リポートタウもしくは TDP-43 凝集のあるニューロンでは SFPQ の発現が低下ないし消失していた。

D.考察

運動ニューロン TDP-43 病理は、PSP・CBD と ALS との共通した所見であり、SFPQ/FUS の会合不全はこれに相関する。

E.結論

運動ニューロン TDP-43 病理は、PSP・CBD と ALS との共通した病態を示唆する。その共通病態に、SFPQ の機能不全が関与している可能性がある。

F.健康危険情報

特記なし。

G.研究発表

1. 論文発表

Riku Y, et al. Motor neuron TDP-43 proteinopathy in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. Brain 2022 (accepted and in press)

2. 学会発表

Riku Y, et al. Motor neuron TDP-43 proteinopathy in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. 日本神経学会学術総会 2021 年 5 月、京都市

H.知的所有権の取得状況

特記なし。

「パーキンソン病の療養の手引き」の改訂について

研究分担者 高橋良輔 京都大学大学院医学研究科臨床神経学・教授

共同研究者 柿田明美¹⁾、高橋祐二²⁾、武田 篤³⁾、坪井義夫⁴⁾、長谷川一子⁵⁾、
服部信孝⁶⁾、望月秀樹⁷⁾、澤本伸克⁸⁾

¹⁾新潟大学脳研究所、²⁾国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科、
³⁾NHO 仙台西多賀病院脳神経内科、⁴⁾福岡大学脳神経内科、⁵⁾NHO 相模原病院神経内科、
⁶⁾順天堂大学脳神経内科、³⁾国立病院機構相模原病院、
⁷⁾大阪大学神経内科・脳卒中科、⁸⁾京都大学医学部人間健康科学科

研究要旨

平成 17 年に発行された「パーキンソン病と関連疾患（進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症）の療養の手引き」の改訂版として、平成 28 年度に「パーキンソン病の療養の手引き」が、「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」（中島班）の事業として発行され、現在も中島班のホームページからダウンロード可能となっている。しかし、発行後 5 年が経過し、この間に新しい薬剤(オピカポン、ラサギリン、ロピニロール貼付剤)、レボドパ・カルビドパ経腸療法、MRI ガイド下集束超音波治療(FUS: Focused ultrasound)などが利用可能となった。そのため、こうした診療の進歩に対応しつつ、親しみやすいQ & A形式、平易・簡潔な記載といった編集の基本方針を引き継ぐ改訂版の作成を計画した。

A.研究目的

「パーキンソン病と関連疾患（進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症）の療養の手引き」が、平成 17 年 3 月、当時の厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「神経変性疾患に関する調査研究班」（主任研究者 葛原茂樹）の事業として作成された。その後、顕著に進歩した新しい診断や治療に対応するため、平成 28 年度に、神経変性班内外の有識者、特に若手を中心とした先生方のご協力により、「パーキンソン病の療養の手引き(改訂版)」が「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」（中島班）の事業として発行された。この手引きは、Q&A 形式のわかりやすい病気の解説書

として、現在まで広く活用されてきた。しかし、発行後 5 年近くが経過し、この間のさらなる診療の進歩に対応するため、本研究班の事業として、改訂版の作成を計画した。

B.研究方法

平成 28 年度の手引きの発行後、新しい薬剤(オピカポン、ラサギリン、ロピニロール貼付剤)、レボドパ・カルビドパ経腸療法、MRI ガイド下集束超音波治療(FUS: Focused ultrasound)などが利用可能となった。そのため、こうした診療の進歩に対応しつつ、より良いものとするための改訂を行う。

C.研究結果

今回の改訂でも、神経変性班内外の有識者、特に若手の先生方を中心にご協力をいただくことを計画しているところである。形式は平成28年度版を踏襲して、Q&A形式で構成し、イラスト・図を多用して、患者・介護者の立場に立ったわかりやすい記載を目指す予定としている。前回の手引き作成以降の診療の進歩に対応するため、改訂版には新しい治療選択肢についての記載を加えることを計画している。

D.考察

患者さん、ご家族はもちろん、多くの医師、看護師、理学療法士や作業療法士をはじめとした医療や福祉の関係者に役立てられる手引きを目指す。

E.結論

パーキンソン病の療養の手引きについて、最近の診療の進歩に対応した改訂版の作成を計画している。今回の改訂でも、多くの方々からご意見をいただき、表現や用語を親しみやすくし、わかりやすいものとすべく検討を行っていく。

F.健康危険情報

該当なし

G.研究発表

1. 論文発表

1. Tsukita K, Sakamaki-Tsukita H, Tachibana N, Takahashi R. Polygenic burden of Parkinson's disease risk stratifies the prognosis of isolated rapid-eye-movement disorder: A preliminary observational study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022 Feb 19;96:52-56. doi: 10.1016/j.parkreldis.2022.02.005. Online ahead of print.
2. Hattori N, Takeda A, Hanya Y, Kitagawa T, Arai M, Furusawa Y, Mochizuki H, Nagai M, Takahashi R. Effects of rasagiline on Parkinson's

Disease Questionnaire (PDQ-39) emotional well-being domain in patients with Parkinson's disease: A post-hoc analysis of clinical trials in Japan. *PLoS One.* 2022 Jan 25;17(1):e0262796. doi: 10.1371/journal.pone.0262796. eCollection 2022.

3. Tsukita K, Sakamaki-Tsukita H, Takahashi R. Long-term Effect of Regular Physical Activity and Exercise Habits in Patients With Early Parkinson Disease. *Neurology.* 2022 Feb 22;98(8):e859-e871. doi: 10.1212/WNL.0000000000013218. Epub 2022 Jan 12.
4. Okuda S, Uemura N, Sawamura M, Taguchi T, Ikuno M, Uemura MT, Yamakado H, Takahashi R. Rapid Induction of Dopaminergic Neuron Loss Accompanied by Lewy Body-Like Inclusions in A53T BAC-SNCA Transgenic Mice. *Neurotherapeutics.* 2021 Dec 21. doi: 10.1007/s13311-021-01169-5. Online ahead of print.
5. Tsukita K, Sakamaki-Tsukita H, Takahashi R. Lower Circulating Lymphocyte Count Predicts ApoE ϵ 4-Related Cognitive Decline in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2021 Dec;36(12):2969-2971. doi: 10.1002/mds.28799.
6. Ikuno M, Yamakado H, Amano I, Hatanaka Y, Uemura N, Matsuzawa SI, Takahashi R. Mitochondrial dysfunction in a mouse model of prodromal Parkinson's disease: A metabolomic analysis. *Neurosci Lett.* 2021 Nov 20;765:136267. doi: 10.1016/j.neulet.2021.136267.
7. Uemura N, Ueda J, Okuda S, Sawamura M, Takahashi R. α -Synuclein Propagation Mouse Models of Parkinson's Disease. *Methods Mol Biol.* 2021;2322:119-130. doi: 10.1007/978-1-0716-1495-2_12.
8. Inoue Y, Ayaki T, Ishimoto T, Yamakado H, Maki T, Matsuzawa S, Sawamoto N, Takahashi R. The

- stimulator of interferon genes (STING) pathway is upregulated in striatal astrocytes of patients with multiple system atrophy. *Neurosci Lett*. 2021 Jul 13;757:135972. doi: 10.1016/j.neulet.2021.135972.
9. Nakanishi E, Uemura N, Akiyama H, Kinoshita M, Masanori S, Taruno Y, Yamakado H, Matsuzawa SI, Takeda S, Hirabayashi Y, Takahashi R. Impact of Gba2 on neuronopathic Gaucher's disease and α -synuclein accumulation in medaka (*Oryzias latipes*). *Mol Brain*. 2021 May 10;14(1):80. doi: 10.1186/s13041-021-00790-x.
 10. Ueda J, Uemura N, Sawamura M, Taguchi T, Ikuno M, Kaji S, Taruno Y, Matsuzawa S, Yamakado H, Takahashi R. Perampanel Inhibits α -Synuclein Transmission in Parkinson's Disease Models. *Mov Disord*. 2021 Jul;36(7):1554-1564. doi: 10.1002/mds.28558.
 11. Takeda A, Takahashi R, Tsuboi Y, Nomoto M, Maeda T, Nishimura A, Yoshida K, Hattori N. Long-term safety and efficacy of opicapone in Japanese Parkinson's patients with motor fluctuations. *J Neural Transm (Vienna)*. 2021 Mar;128(3):337-344. doi: 10.1007/s00702-021-02315-1.
 12. Uemura N, Ueda J, Yoshihara T, Ikuno M, Uemura MT, Yamakado H, Asano M, Trojanowski JQ, Takahashi R. α -Synuclein Spread from Olfactory Bulb Causes Hyposmia, Anxiety, and Memory Loss in BAC-SNCA Mice. *Mov Disord*. 2021 Sep;36(9):2036-2047. doi: 10.1002/mds.28512.
 13. Takeda A, Takahashi R, Tsuboi Y, Nomoto M, Maeda T, Nishimura A, Yoshida K, Hattori N. Randomized, Controlled Study of Opicapone in Japanese Parkinson's Patients with Motor Fluctuations. *Mov Disord*. 2021 Feb;36(2):415-423. doi: 10.1002/mds.28322.

2.学会発表

該当なし

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

1.特許取得

該当なし

2.実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

神経変性疾患の網羅的ゲノムシーケンス解析に関する研究

研究分担者 辻 省次 国際医療福祉大学ゲノム医学研究所，
東京大学医学部附属病院分子神経学

研究要旨

アカデミアの研究室で、網羅的ゲノムシーケンス解析の結果を診療に提供するために、衛生検査所の登録を実現し、次世代シーケンサーを用いたゲノムシーケンス解析、インフォマティクスパイプラインの全体を内製のシステムとして整備を行い、ゲノム解析の内部精度管理システムを整備した。

A. 研究目的

次世代シーケンサーを用いた網羅的ゲノム解析手法を、神経変性疾患の診断に応用する。網羅的ゲノム解析を、神経変性疾患の診断に用いるにあたり、次の点を検討課題として設定した。1. 神経変性疾患は、多様な症候を呈しうる疾患であり、診断確定のためには、多数の疾患を鑑別する必要がある。2. アカデミアの研究室では、検査結果を診療に提供する場合に、改正医療法への対応が求められている。3. 保険収載されている疾患は限られており、保険非収載の疾患への対応が求められる。互いに重複するの診療の立場からは、症候に基づき、多数の疾患を鑑別する必要がある。

B. 研究方法

アカデミアの研究室において、診断確定を目的とした網羅的ゲノム解析を実施するために、衛生検査所の登録を進めた。網羅的ゲノム解析手法として、NovaSeq6000を用いた全エクソンシーケンス解析を導入した。インフォマティクスパイプラインとしては、BWA, GATK, VEP を用いたパイプラインを内製で整備した。参照ゲノム配列はhg38, 参照データベースとしては、dbSNP, gnomAD, ToMMo (jMorp), ClinVar, HGMD を用いた。

（倫理面への配慮）

所属機関の倫理審査委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

必要な備品、精度管理体制を整備して、衛生検査所の登録を取得した。網羅的ゲノム解析の精度管理については、Genome in a Bottle Projectで用いられている、ヒトゲノムDNAを用いて内部精度管理を行った。平均カバレッジとして、110程度、カバレッジ10未満の領域は0.2%であった。診断確定のために必要となる、標的遺伝子のリストに基づき、variantsの抽出を実施し、想定される遺伝形式、有

病率などを参考に、候補variantsを抽出し、ACMGのガイドラインに従ってannotationを行うパイプラインを整備した。

D. 考察

衛生検査所の登録を取得し、解析結果を診療に提供するシステムを整備した。機器の保守管理などを含め、衛生検査所を維持するための費用負担はかなり大きく、アカデミアの研究室でこれを維持するには、財政面、人員面のサポートが必須であり、持続性のある検査体制の維持が検討課題となる。精度管理については、網羅的ゲノム解析の内部精度管理体制を確立したが、今後、外部精度管理をどのように実現していくか、わが国全体の検討課題であると考えられる。

網羅的ゲノム解析システムについて、インフォマティクスパイプラインを含めて全体を内製化することができ、このことは、品質管理、臨床側のニーズに対応して、柔軟なインフォマティクス解析ができるなどメリットが大きい。

現在汎用されている次世代シーケンサーは、short read sequencerであり、神経変性疾患で観察されることが少なくない伸長縦列配列や、構造変異などの検出が困難であり、diagnostic yieldの向上が検討課題である。

E. 結論

アカデミアにおいて、網羅的ゲノムシーケンス解析を、診療に提供することを実現するために、衛生検査所の登録、網羅的ゲノムシーケンス解析システムを全て内製として整備した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

論文発表

1. Hiramatsu Y, Okamoto Y, Yoshimura A, Yuan JH, Ando M, Higuchi Y, Hashiguchi A, Matsuura E, Nozaki F, Kumada T, Murayama K, Suzuki M, Yamamoto Y, Matsui N, Miyazaki Y, Yamaguchi M, Suzuki Y, Mitsui J, Ishiura H, Tanaka M, Morishita S, Nishino I, Tsuji S, Takashima H. Complex hereditary peripheral neuropathies caused by novel variants in mitochondrial-related nuclear genes. *J Neurol*. 2022 Mar 2. doi: 10.1007/s00415-022-11026-w.
2. Ando M, Higuchi Y, Okamoto Y, Yuan J, Yoshimura A, Takei J, Taniguchi T, Hiramatsu Y, Sakiyama Y, Hashiguchi A, Matsuura E, Nakagawa H, Sonoda K, Yamashita T, Tamura A, Terasawa H, Mitsui J, Ishiura H, Tsuji S, Takashima H. *J Hum Genet*. 2022 Jan 28. doi: 10.1038/s10038-022-01019-y.
3. Taniguchi T, Ando M, Okamoto Y, Yoshimura A, Higuchi Y, Hashiguchi A, Matsuda N, Yamamoto M, Dohi E, Takahashi M, Yoshino M, Nomura T, Matsushima M, Yabe I, Sanpei Y, Ishiura H, Mitsui J, Nakagawa M, Tsuji S, Takashima H. Elderly patients with suspected Charcot-Marie-Tooth disease should be tested for the TTR gene for effective treatments. *J Hum Genet*. 2022 Jan 14. doi: 10.1038/s10038-021-01005-w.
4. Kokubo Y, Morimoto S, Sasaki R, Hasegawa M, Ishiura H, Tsuji S, Yoshida M, Yamazoe N, Miyazaki M, Kuzuhara S. An immigrant family with Kii amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex. *Neurol Sci*. 2022 Feb;43(2):1423-1425. doi: 10.1007/s10072-021-05737-7.

2. 学会発表

1. 上田 洲裕, 内上 寛一, 松川 敬志, 久保田 暁, 石浦 浩之, 三井 純, 高橋 祐二, 後藤 順, 辻 省次,

戸田 達史. 両側対立遺伝子で huntingtin の CAG repeat 異常伸長を認めた Huntington 病の臨床的検討. 第 62 回日本神経学会学術大会. 国立京都国際会館. 2021 年 5 月 19 日.

2. 三井 純. 神経内科でも遭遇するかもしれないゴーシェ病～パーキンソン病との関連を含めて. 第 62 回日本神経学会学術大会. 国立京都国際会館. 2021 年 5 月 20 日.
3. 大久保 颯, 荒川 晶, 成瀬 紘也, 三井 純, 石浦 浩之, 作石 かおり, 岩田 淳, 佐竹 渉, 辻 省次, 戸田 達史. 当科における家族性アミロイドポリニューロパチー (TTR I107V 変異) の予後の検討. 第 62 回日本神経学会学術大会. 国立京都国際会館. 2021 年 5 月 21 日.
4. 張 香理, 石浦 浩之, 後藤 順, 西垣 昌和, 市川 弥生子, 織田 克利, 辻 省次, 戸田 達史. 当院でハンチントン病の遺伝カウンセリングを受診したクライアントの特徴. 第 62 回日本神経学会学術大会. 国立京都国際会館. 2021 年 5 月 22 日.
5. 三井 純. PD の genotype. 第 15 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres. 仙台国際センター. 2021 年 7 月 3 日.
6. Naoko Saito-Sato, Harumi Shirai, Emiko Horiuchi, Ayaka Chikada, Hiroyuki Ishiura, Jun Mitsui, Tatsushi Toda, Shoji Tsuji, and Hideji Hashida. 診療科の特徴を生かした遺伝性疾患の診療・遺伝カウンセリング体制の創設. 日本人類遺伝学会第 66 回大会・第 28 回日本遺伝子診療学会大会. パシフィコ横浜. 2021 年 10 月 14 日.
7. 張 香理. 遺伝カウンセリングの役割とハンチントン病の発症前診断. 第 39 回日本神経治療学会. 三重県総合文化センター. 2021 年 10 月 29 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

脳内鉄蓄積を伴う神経変性症(NBIA)の検討、PDの検討、不随意運動グループ統括に関する研究

研究分担者 戸田 達史 東京大学医学部附属病院脳神経内科

研究要旨

簡易遺伝子診断システムを構築し、static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood (SENDA) の3症例、neuroferritinopathyの1例について解析を行い、原因遺伝子の変異を検出できることを確認した。各種疾患の鑑別、進展様式、臨床症状・病理との対比を行う。

A. 研究目的

NBIAは各種病型、遺伝子が存在する。NBIAの網羅的遺伝子診断を行い、各種疾患の鑑別、進展様式、臨床症状・病理との対比を行い、診療ガイドラインを作成し、臨床症状把握と診断基準作成、病態解明、予後予測を可能とさせる。NBIAは希少疾患であり、正確な診断の上での臨床情報収集、バイオマーカー探索が求められる。しかし非典型例も多く存在するため、臨床情報のみでの確定診断は困難である。我々は、NBIA確定診断症例の蓄積を目指し、簡易エクソームを用いた遺伝子解析を行った。

B. 研究方法

ターゲットキャプチャーには、NBIA関連の遺伝子を比較的多くカバーしている focused exome を選択し、カバーされていない領域は直接シーケンズ法で補った。シーケンズには MiSeq を用い、sure call を用いて解析を行った（倫理面への配慮）

研究は、神戸大学医学部倫理委員会に承認を受けて実施し、すべての対象者は文書により説明を受けて同意を受けた。

C. 研究結果

臨床的にNBIAが疑われた10症例について、簡易エクソームを用いた遺伝子解析を行い、うち4症例をNBIAとして遺伝子診断した。
1例目はWDR45遺伝子にc.662_663delTT(p.Phe21*)の変異をヘテロ接合性に検出し、NBIA5と診断した。
2例目はFTL遺伝子にc.190G>A(p.Glu64Lys)の変異をヘテロ接合性に検出し、NBIA3（神経フェリチン症）と診断した。
3例目はC19orf12にc.278delG(p.Pro93Leufs*26)の変異をヘテロ接合性に検出し、NBIA4（MPAN）と診断した。通常は常染色体劣性遺伝形式をとる疾患であるが、常染色体優性遺伝形式の症例も複数報告されており、c.278delGの変異も既報告がある（Parkinsonism Relat Disord.2021 Jan;82:84-86）
4例目はWDR45遺伝子にc.694C>T(p.Arg232Cys)の

変異をヘテロ接合性に検出し、NBIA5と診断した。

D. 考察

NBIAが疑われた5例の解析を行った。SENDAを1例、神経フェリチン症を1例、新規に診断した。残りの3例は、簡易エクソームでは病原性が示唆される変異を検出することができなかった。この3例については、臨床経過が古典的NBIAとしては非典型的であった。

E. 結論

簡易エクソームは、新規変異の検出には課題があるが、古典的なNBIAの診断には有用と考えられる。遺伝子診断例を蓄積し、臨床情報の収集やバイオマーカー探索に繋げたい。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Naito T, Satake W, Ogawa K, Suzuki K, Hirata J, Foo JN, Tan EK, **Toda T**, Okada Y. Trans-Ethnic Fine-Mapping of the Major Histocompatibility Complex Region Linked to Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2021 Aug;36(8):1805-1814. doi: 10.1002/mds.28583.
2. Cha PC, Satake W, Ando-Kanagawa Y, Yamamoto K, Murata M, **Toda T**. Genome-wide association study identifies zonisamide responsive gene in Parkinson's disease patients. *J Hum Genet.* 2020 Aug;65(8):693-704. doi: 10.1038/s10038-020-0760-8.

2. 学会発表
該当なしH. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他 該当なし

JALPAC レジストリ研究で診断し得た *BSN* 遺伝子変異剖検例に関する研究

報告者氏名 長谷川一子¹⁾

共同報告者氏名 富樫尚彦¹⁾，柳下三郎¹⁾，池内健²⁾，長谷川成人³⁾，村山繁雄⁴⁾

所属： 1) 国立病院機構相模原病院脳神経内科／神経難病研究室

2) 国立大学法人新潟大学・脳研究所

3) 公益財団法人東京都医学総合研究所，脳・神経科学研究分野

4) 地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター・老年病理学研究チーム

研究要旨

神経変性班のタウ関連疾患レジストリである JALPAC 登録症例から，本邦で報告された Bassoon proteinopathy に該当する 4 症例が遺伝子診断で同定された。貴重な症例であるため，臨床像について報告した。さらに，1 例は剖検の機会を得ることができたため，本邦 2 症例目として報告した。Bassoon proteinopathy は当方の JALPAC 登録 28 症例中 4 症例（14.3%）と比較的頻度が高く，我が国のタウオパシー症例には多くの *BSN* 遺伝子変異例が存在する可能性も示唆された。なお，当方剖検例は既報告と異なり蓄積タンパク質は 4 リピータウであった。既報告は老齢症例であったことにより，アルツハイマー病変の混在が示唆される。本例は老人性変化が年齢相応程度であり，非常に軽微であったため，ほぼ純粋な *BSN* 遺伝子変異例の剖検例と思われる。Bassoon proteinopathy が，4 リピータウパシーであるか否かの結論については，今後の症例の蓄積が重要と思われた。

A.研究目的

JALPAC レジストリは中野班長の際にタウオパシー関連疾患のレジストリとして，レジストリが開始した。現在，登録症例数は 300 症例に達している。*BSN* 変異遺伝子は矢部らにより報告されたタウオパシーの一つで，剖検により 3 および 4 リピータウオパシーとされ，Bassoon proteinopathy と蓄積タンパク質の内容（3，および， τ m 4 タウオパシー）から称されている。数年前に，JALPAC での遺伝子研究担当である池内班員より当科の登録症例に 4 症例の *BAN* 遺伝子変異症例が明らかとされた。当方登録例の 14.3%を *BSN* 遺伝子変異症例が占めることから，自験例の臨床像のまとめと剖検の機会を 1 症例で得たため，貴重な症例と考え報告する。

B.研究方法

池内班員より *BSN* 遺伝子変異が確認された JALPAC 登録症例について後方視的に臨床像を検討した。

剖検例の 1 例が *BSN* 遺伝子変異例であったため通常通り，病理学的検討，及び蓄積タンパク質の解析を行った。

（倫理面への配慮）

後方視的検討であり，対象症例はすでに JALPAC 登録時に説明と同意を得ている。個人情報漏洩がないように最新の注意を払い，臨床情報を検討した。

C.研究結果

1. 4 症例の *BAN* 遺伝子変異例の臨床像：

1) 発症年齢，性差：平均 61.5 歳（54-71 歳），男女比 1 : 1

2) 初発症状：認知機能低下（1名）、一側上肢の運動障害と構音障害（1例）、歩行障害と転倒（1例）、易怒性と眼球運動障害、ついで易転倒性（1例）

3) 臨床診断：PSP-PNFA（1例）、PSP-RS（2例）、PSP-P（1例）で、いずれも進行性核上性麻痺スペクトラムを示していた。

4) 4症例の臨床像、画像のまとめ：

臨床症状、画像所見のまとめを表に示す。

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	陽性率
臨床診断	PSP-PNFA	PSP-RS	PSP-P	PSP-RS	
認知機能障害	あり	なし	なし	あり	50%
固縮	なし	あり	あり	なし	50%
眼球運動障害	評価困難	あり	あり	あり	75~100%
易転倒性（年数）	4年後	3年後	3年後	2年後	平均3年
前頭葉徴候	あり	あり	あり	あり	100%

画像所見

中脳被蓋萎縮	あり	なし	あり	あり	75%
Hot cross bun sign	なし	なし	なし	あり	25%
DAT scan	低下	正常	低下	低下	75%
MIBG 心筋シンチ	低下	正常	正常	正常	25%
前頭葉脳血流低下	なし	なし	なし	あり	25%

残念なことに、臨床診断のための一時入院例なども含まれ、長期間の臨床像をすべての症例で観察することはかなわなかった。

2) 剖検例について（症例4）

①臨床像：剖検例の *BSN* 遺伝子変異は *p.Arg1145Gln* であった。63歳時に性格変化と読書がしにくいことで発症した。その後、垂直

眼球運動障害、易転倒性、L-dopa への反応性が乏しい事により、某病院で PSP と診断された。病状が悪化することにより、また、JALPAC の事を患者会などで聞き、71歳時に当方に転院した。来院時、臨床像から PSP-RS と診断し、JALPAC に登録した。小脳性言語をみとめ、歩行は wide-based で、易転倒性であった。来院1年後に嚥下機能低下の増悪を認め、胃瘻を造設

した。同時期に、歩行障害の増悪あり、臥床状態となった。75歳時に死亡された。既往歴：62歳時に悪性リンパ腫と診断され治療を受け、その後、治癒とされた。家族歴：父母とも癌により死亡。生活歴には特記することなし。

臨床経過でMR画像では中脳被蓋の萎縮、前頭葉、側頭葉萎縮の進行性増悪、なお、転院当時からhot cross buns 徴候を認めた。脳血流シンチグラムでは前頭葉、側頭葉で血流低下を認めた。嚥下機能検査では唾液の著明な貯留を認め、MSA様の所見とされた。

以上から、臨床診断の基本像はPSP-RSであるが、小脳性言語、失調性歩行がみられたこと、MRI画像で橋にhot cross buns 徴候を認めたことからMSAの病像も加味しているものと推察した。

②病理所見：脳重は1280gでマクロ所見としては前頭葉・側頭葉の萎縮と中脳被蓋の萎縮を認めた。

組織学的には基底核、およびその近傍、皮質下にtuft shape アストログリアを多数認めた。coiled body, thread はPSPとして問題のない程度認め、globose型神経原線維変化も散在して観察された。病理学診断はPSPであった。しかし、通常のPSPとの相違点として、小脳歯状核のグルモース変性が高度であったこと、橋縦走線維の脱落、グリオーシスを認めた点が挙げられた。なお、老年変化は正常範囲で病的な病変とは診断しなかった。

免疫染色、免疫電顕像、タンパク電気泳動からは4リピートタウのみ認められ、本剖検例は4リピートタウオパシーと確定診断した。

D. 考察

自験例からみたBSN遺伝子変異例の特徴は基本的にはPSP様の臨床像をとるが、何かしらの相違点—剖検例では小脳病変の要素が通常のPSPより目立つことなどがあり、臨床的な確定診断に疑問が生じた症例が多かった。そのた

め、当院へ精査のみで来院した症例が含まれており、経過を見ることが能わなかったことが悔やまれる。

既報告例と病理像やタウの組成が異なったことの要因としては、老齢変化が自験例ではほぼ皆無であり、既報告でみられた老年変化によるタウ組成の変動がなかった可能性がある。この証明についてはBSN遺伝子変異症例の積み重ねが必要と思われた。

E. 結論

JALPACレジストリの成果としてBSN遺伝子変異例が比較的我が国で多い可能性が示された。剖検例は既報告とことなり4リピートタウオパシーであったことに関しては、老齢変化による修飾が自験例ではなかったことによると推察できる。しかし、結論は症例の積み重ねをもって論じたい。

F. 健康危険情報：特になし

G. 研究発表：別紙参照

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得： 該当なし
2. 実用新案登録： 該当なし
3. その他： 該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経変性疾患領域の基盤的調査研究班（分担）研究報告書

ハンチントン病，遺伝性ジストニア，NBIA などに関する研究

報告者氏名 長谷川一子¹⁾

共同報告者氏名 ハンチントン病診療ガイドライン作業グループ，
ハンチントン病患者レジストリ策定グループ
日本神経学会ジストニア診療ガイドライン作業グループ
NBIA 診療ガイドライン策定グループ

大脳皮質基底核変性症および進行性核上性麻痺の診療ガイドライン作成グループ
神経有棘赤血球症診療ガイドライン策定グループ
遺伝子診断を巡る問題点に関する検討グループ

所属： 1) 国立病院機構相模原病院脳神経内科／神経難病研究室

研究要旨

ハンチントン病 HD 診療ガイドライン，進行性核上性麻痺診療ガイドライン策定に携わり昨年度に発行した。大脳皮質基底核変性症については令和 3 年度に発行できた。難病法における HD，神経有棘赤血球症，遺伝性ジストニアの難病診断書，診断基準の改定を行った，遺伝性ジストニアについては遺伝性ジストニアから脳内鉄沈着神経変性症 NBIA を分離し，神経フェリチン症を包含した形で NBIA 関連疾患として認定できるよう，関連機関に要望し，令和 4 年度に施行予定となった。

HD についてはグローバル臨床試験としての核酸治療：アンチセンスオリゴマー療法が開始された。残念ながら本臨床試験は失敗であった。この要因について検討すべく，日本神経学会で HD の遺伝子機能等について議論を行うこととした。

難病法での難病の診断基準には確定診断に遺伝子診断が必須とする傾向があり，遺伝性ジストニアでは遺伝子診断による確定診断が困難であった。これについては徳島大学脳神経内科のジストニアコンソーシアム，東京大学脳神経内科 NBIA パネルは研究を主たる目的とした遺伝子診断を継続し，通常の遺伝子診断は難波班とともに，臨床検査会社での検査を令和 4 年度中に実用可能とすべく作業中である。研究としての遺伝性ジストニアや NBIA の遺伝子同定などに関する研究との連携について調整中である。パーキンソン病，筋萎縮性側索硬化症については他の班員に協力するとともに，行政と連携した広報活動に努めた。

遺伝子診断を巡る問題としては新生児マス・スクリーニング，いわゆる出生前遺伝子診断，着床前遺伝子診断について議論し，それぞれについてコンセンサスを得ることができた。

脊髄性筋萎縮症 SMA は小児神経，脳神経内科双方が診療を行うが，診断指針，治療開始時期について協議を行った。発症前診断，発症前治療開始について論議があった。難病法は基本的に発症後を対象としているため幼児期～小児期 SMA 治療については小児神経学会に委ねた形での最終案とした。SMA 診療ガイドラインを巡り，COI 管理の問題が生じ，神経変性班としてのガイドライン統括委員会が発足し，今後のガイドラインについては統括的な管理を行うこととなった。

A.研究目的

作年度はハンチントン病 HD の診療ガイドラインと進行性核上性麻痺 PSP の診療ガイドラインの発行を行った。本年度は、大脳皮質基底核変性症 CBS の診療ガイドラインの発行を班長主導の下に行なうこととした。

令和3年度は難病法における診断指針、認定基準についての改定年であった。改定に基づき HD、神経有棘赤血球症 NAC、遺伝性ジストニア H-Dyst、パーキンソン病、脊髄性筋萎縮症 SMA の診断指針の改訂と日本神経学会による承認を得ること、難病センターホームページの改訂を行うことなどを目的とした。

レジストリ研究としては、これらのうち、HD と NAC については班長主導のもと難病プラットフォームでのレジストリシステム構築などを目的とした。

H-Dyst については遺伝子診断システム構築に関して助言を行うこととした。

筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病およびその関連疾患については、地域医療との協調を旨とし、広報活動も行うこととした。

着床前診断を巡る様々な問題提起が、昨年度から継続してみられたため、グループとして遺伝子診断（発症前、新生児期、出生前、着床前診断についての班および神経学会員としてのコンセンサスを得ることも目的とした。

B.研究方法

診療ガイドラインについては海外の現状と我が国の実情を考慮しながら、MINDS に則って作成する。いずれも稀少難病で有り、多数を対象とした臨床試験の論文がきわめて少なく、基本的には記述的なガイドラインとなる可能性は否めない。

難病の診断基準、申請書については、本年度は大改訂にあたった。時流に合わせて、また、他疾患の診断基準と統一化についても配慮して改訂を行った。本年度から診断基準は所属学会

の承認を得ることが必須となったため、HD、NSC、H-Dyst については日本神経学会運動障害部門の承認を得ることとした。

レジストリ構築は難病プラットフォームに班として参加をすることとなったため、班長から京都大学の倫理審査を受審すべく申請した。申請後、承認されてから難病プラットフォームと協議してレジストリを開始する。

HD については *HTT* に対する antisense oligonucleotide : ASO 療法が開始されているが、その動向が発表された。この臨床試験の結果につき分析を行った。

遺伝子診断を巡る諸問題については班長の許可の元、医療法学の専門家、精神神経科医師を含めた作業グループを構成し、様々な問題について議論し、コンセンサスを得ることとした。

SMA の診断基準を改定するに当たり、小児神経と脳神経内科の診断基準の整合性を図るようにとの伝達があり、協議を行った。

(倫理面への配慮)

文献検索が主体であるため、とくに倫理面で問題となることはない。難病プラットフォームに関しては京都大学倫理委員会に研究申請を行い、承認を得ることとした。その他必要に応じて松江医療センター、相模原病院倫理委員会に研究の申請を行い、承認を得た。

C.研究結果

1) ハンチントン病について：

a. HD 診療ガイドライン：「Huntington 病の診断、治療、療養の手引き」として、本研究班および神経治療学会の監修のもと令和2年度に発行した。発行後、令和3年度には難病センターからダウンロードできるように計らった。

b. HD 患者レジストリシステム：本研究班として難病プラットフォームに参加することとなった。これにより本研究班事務局より、難病プラットフォームの主幹施設である京都大学へ倫理申請を行うこととなった。HD、NAC について

はレジストリに必要な項目について検討した。

c. HD 難病診断指針，および診断基準，難病情報センターの数項目について改定作業を行った。

d. HD の ASO 療法の臨床試験：臨床試験の結果が明らかとされた。プラセボ群よりも実薬投与群の方が機能障害においてより重度化さらにこの重症かは投与量に依存性であった。すなわち，今回の臨床試験は失敗であった。本試験の予備結果では ASO 投与により全 huntingtin:htt 量が著減していたが，htt の発現低下には改善効果はなく，むしろ病態を悪化したこととなる。試験開始以前に変異 htt のみならず全 htt が減少することによる機能不全を危惧していたが，それが実証されてしまったことになった。すなわち ASO の標的部位が exon 1 出なかったことに関する問題，機能タンパク質である htt 全量の減少による脳機能不全と考えられ，今後の臨床試験の動向に関し，検討いく必要がある。

2) 神経有棘赤血球症について：

NAC 診断の手引きを中村班員と共同して最終年度を目指して作成することとなった。現在，項目などについて検討を開始した。また，難病法における NAC の診断指針，診断基準，難病情報センターの数項目について改訂作業を行った。

3) 遺伝性ジストニア（脳内鉄沈着神経変性症 NBIA を含む）について：

a. ジストニアレジストリシステムであるジストニアコンソーシアムの一員として梶班員，和泉班員に協力した。

b. 遺伝子診断システムについては研究としての遺伝子診断，検査としての遺伝子診断を分離し，研究としての遺伝子診断については和泉班員，戸田班員，その他協力者と研究を継続する事となった。検査としての遺伝子診断システムは難波班と協議を行い，検査会社主導の検査システムを構築中である。

c. 遺伝性ジストニアの難病法における診断指

針，診断基準，難病情報センターの数項目の改定作業を行った。

d. 疾患分類の問題を鑑み，NBIA を遺伝性ジストニアから分離し，神経フェリチン症を含めて疾患総称である NBIA として扱えるように意見書を提出した。この際，NBIA の日本語表記が求められ脳内鉄沈着神経変性症とすることとし，日本神経学会用語委員会の承認を得た。この分離は令和 4 年度に変更承認されることとなった。

e. NBIA 診療ガイドラインの策定については原稿が集まり，班長と神経治療学会の後援のもとに令和 4 年度発行を予定している。

f. NBIA 療養の手引き療養の手引きについては診療ガイドライン策定後に着手予定である。

g. NBIA の遺伝子診断システムの構築は戸田班員の尽力により，遺伝子パネルとして検査可能となった。

4) 大脳皮質基底核変性症，進行性核上性麻痺について：

a. PSP の診療ガイドラインについて班長の指導の下で完成し，令和 2 年度に発行した。CBS については令和 3 年度に発行した。療養手帳については必要に応じて改訂する。

b. レジストリシステムである JALPAC について症例の登録，生体試料の収集を行い，レジストリの拡充に協力した。

5) パーキンソン病について：

班員としてパーキンソン病の難病のパーキンソン病診断基準についての論議に参加した。また，パーキンソン病に対して相模原市保健所と連携し，地域に根ざした啓蒙活動を行うとともに，ヘルパー研修にも協力する。広報活動についてはコロナ蔓延により中断を余儀なくされた。

6) 筋萎縮性側索硬化症について：

筋萎縮性側索硬化症に対して相模原市保健所と連携し，地域に根ざした啓蒙活動を行うとともに，ヘルパー研修にも協力する。広報活動につ

いてはコロナ蔓延により中断を余儀なくされた。

7) 脊髄性筋萎縮症について：

SMA の診断基準を改定するに当たり、小児神経と脳神経内科の診断基準の整合性を図るようにとの伝達があり、協議を行った。小児神経の実発症者への治療の意向を含めた診断基準に、発症後を治療対象とする難病法との相違が見られた。最終的に成人型に関してのみ脳神経内科は関与すること、未発症者の診断、治療開始については慎重に行うこととの意見を述べるに留まった。また、SMA 診療ガイドラインの最終稿を拝読し、COI 管理の問題が見られた。神経治療学会とも班長を通して協議し、結果として診療ガイドラインの監修を回避した。ガイドラインの作成方法に様々な問題があることが明らかとなり、神経変性班としての統括ガイドライン医員会を制定し、ガイドラインのあり方を班として管理することとなった。

8) 遺伝子診断を巡る問題点に関する検討：

脊髄性筋萎縮症の診断基準を巡り小児神経学会および齋藤班員、班長と協議を行った。この協議を元に遺伝子診断を巡る様々な問題についてグループによる協議が必要と考え、班長の協力の下に法医学者、精神神経科医師、班員その他によるグループを作り、協議を開始した。グループ内で遺伝子診断のありかた、病因遺伝子の同定に伴う先制医療における遺伝子診断のあり方について論議を深めた。また時期を同じくして、日本産婦人科学会および小児神経学会における着床前診断、出生前診断についての論議に神経学会としての検討が必要と思われ、それぞれについて議論を行い、グループ内のみならず中島班の班員間および日本神経学会としてのコンセンサスを得る努力を行った。

D. 考察

ハンチントン病、神経有棘赤血球症、遺伝性ジストニア (NBIA) を主たる研究項目として、

研究協力者として進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症について研究活動を行った。

難病法完全施行の状況に於いて、各疾患における療養手帳の改定、ハンチントン病診療ガイドライン、遺伝性ジストニアの診療ガイドラインの策定、神経有棘赤血球の診療ガイドライン策定への関与をするとともに、難病法におけるハンチントン病、神経有棘赤血球症、遺伝性ジストニアの診断指針、難病個人票の作成、難病センターホームページの改訂作業を行った。これらの疾患は今後も研究の進歩により診断指針が改定されていくことが想定される。

今後の臨床研究に向けてハンチントン病、遺伝性ジストニア (NBIA 含む) はグローバル化が予想され、海外との連携を深め、各疾患でのレジストリ研究を充実する必要がある。ハンチントン病の臨床試験の不首尾は今後の遺伝子治療に与える影響も少なくないため、専門家によるブレインストームが必要と思われた。

疾患枠を超えた活動である着床前遺伝子検査、神経変性班ガイドライン統括医員会などの活動があるが、初期の目標に沿って成果が出てきていると思われる。

E. 結論

各疾患の療養手帳、ガイドライン策定に寄与することができた。策定途上にあるガイドラインについては今後完成を目指す。

F. 健康危険情報：特になし

G. 研究発表：別紙参照

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得： 該当なし
2. 実用新案登録： 該当なし
3. その他： 該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経変性疾患領域の基盤的調査研究班（分担）研究報告書

移行医療に関する進捗状況

報告者氏名 長谷川一子¹⁾

共同報告者氏名 星野恭子²⁾，野村芳子³⁾，古和久典⁴⁾，齋藤友紀子⁵⁾，中島健二⁴⁾

- 所属：
- 1) 国立病院機構相模原病院脳神経内科／神経難病研究室
 - 2) 瀬川祈念小児神経学クリニック
 - 3) 野村芳子小児神経学クリニック
 - 4) 国立病院機構松江医療センター脳神経内科
 - 5) 北里大学医学部医学教育開発センター 医学原論研究部門
 - 6) 松江医療センター名誉院長

研究要旨

難病法が発令当時から小児科から内科への移行医療については問題視され、2019年に難病・小児慢性特定疾患研究・医療ワーキンググループが作業部会として発足した。これは小児慢性特定疾患が難病法発令により516疾患から762疾患に増大したこと、小児慢性自立支援事業が創設されたこと、対象とした患者の高齢化が進んでいること等による。すなわち、小児慢性特定疾患に罹患し、日常生活や社会生活に支障がある患儿がシームレスに対象となる成人疾患診療科に移行できることを目標としている。同時に成人の指定難病と小児慢性特定疾患との診断指針の整合性も課題とされていた。

現在、移行医療支援センターおよび日本神経学会の移行医療部会などで現状分析が進んでおり、本研究は日本神経学会の移行医療部会と密接な関係を築いてきている。今回は移行医療の問題点を掘り下げること、移行医療に伴う疾患対応表を作成すること、遺伝性ジストニアでも小児期発症の患者数が多いDYT5ジストニアについて、移行医療に関する問題点に関する予備的アンケート調査を行ったので報告する。

作業部会が策定されている。神経変性疾患領域

A.研究目的

難病法発令により指定難病が著増した。同時に小児慢性特定疾患も増加し、難病法の主旨である「長期に亘る難病を克服すること、療養生活を送りながらも社会参加など機会が確保され、地域で尊厳を持って生きる事ができるよう、共生社会の実現に向けて総合的思索を講じうる」という研究による難病克服とノーマライゼーション、小児から成人へシームレスな診療体制の移行が到達目標となった。現在、移行期医療センターが平成30年度に埼玉県、千葉県、大阪府に設置され、日本神経学会でも移行医療

の基盤的調査研究班でも今回の班の研究項目の一つとして移行医療が求められているため、班長の命のもと移行医療の問題点、小児慢性特定疾患と難病指定疾患の対応表の作成、遺伝性ジストニア、特にDYT5について、移行医療の問題点について、予備的アンケート調査を行ったので報告する。

B.研究方法

移行医療を考慮する上で患儿の移行時点での年齢も一つの問題となる。国際運動障害学会で

ほぼ時期を同じくして移行医療についてのアンケート調査があった。これによると移行医療、すなわち成人医療の対象とする年齢は12歳であったため、調査対象年齢は12歳以上とした。

また、小児慢性特定疾患の対象疾患について脳神経内科医は把握していないため、疾患内容、および重症度分類についても調査した。同時に、厚労省疾病対策課と協議しつつ、成人難病と小児慢性特定疾患の対応表を作成した。

これらの基礎データをもとに小児神経専門医で、変性疾患を比較的多く診療している協力研究者に遺伝性ジストニアのうちDYT5ジストニアを中心に移行医療での問題点についてプレリミナルアンケート調査を行った。

(倫理面への配慮)

後方視的検討で個人が特定できないような方法で情報収集を行った。アンケート調査については松江医療センター倫理審査委員会で調査についての倫理審査を受審し、承認された。

C.研究結果と考案

1) 移行医療の問題点：

①小児慢性特定疾患と難病法指定疾患との相違点：

小児慢性特定疾患の範囲は広範であるが、脳神経内科に移行する可能性の高い疾患群としては大分類でみると5.内分泌疾患、8.先天性代謝異常、10.免疫疾患、11.神経・筋疾患、の4群が主体と想定される。前年に述べた様にいわゆる脳性麻痺、および症候性てんかん、レノックス・ガストー症候群やウェスト症候群などの難治性てんかん群は小児慢性特定疾患に含まれておらず、レノックス・ガストー症候群やウェスト症候群は難病に含まれているなどの相違点をお散見する。また、疾病分類も脳神経内科の分類とやや異なる点などが多々みられる。移行医療の場合対応に苦慮することが有り、整合性を図る必要がある。遺伝性脊髄小脳変性症、小児期発症の不随意運動を主徴とする疾患群が難病

法指定疾患と整合性がとれていない。

②小児精神疾患の移行医療に関する問題点：

また、実際には脳神経内科で遭遇する可能性のある、発達性協調性運動障害児や自閉症児については、使用している薬物が指定医制であること、それらの薬物について、成人を診療している脳神経内科のみならず精神神経科医も熟知していない点も問題となる。さらに、小児精神科→成人での脳神経内科、および、精神科医療との移行医療には薬物のみならず、福祉行政においても困難な点が多々あることが散見される。

③いわゆる脳性麻痺について：

脳性麻痺の定義は基本的に受胎から申請時期の間に生じた脳の非進行性病変に基づく永続的、しかし、変化しうる運動、姿勢の以上を主症状とする疾患群である。脳性麻痺患者は同時に知的発達障害、てんかん、視覚・言語・摂食・嚥下障害を合併しやすいこと、および発育、成長により関節固縮、四肢変形を来しやすいことが問題点として挙げられる。病因については代謝疾患、遺伝子変異、染色体異常など確定疾患が可能な疾患は除外するとされている。しかし、遺伝子変異、染色体異常については現時点でも十分に解明されているとは言いがたく、再考が必要であることについて、各国の神経系学術集会により指摘されてきている。我が国においても再考を行う必要がある。

③昨今の precision medicine, preemptive medicine による医療状況の変化：

脊髄性筋萎縮症における核酸医療、現在開始されてきている代謝性疾患に対する核酸医療や遺伝子治療などにより、機能のみならず、生命予後の改善がある。遺伝子治療は一回の治療と思われるが、病状のコントロールや観察研究などによる成人期への移行、核酸医療など補充療法では、移行医療は現時点でも開始されていると思われる。よって、これらの疾患の治療法の進歩に脳神経内科医は常に研鑽を積んでいく必

要がある。

ート用紙を作成した。今回のアンケートは予備

表 1. 小児慢性特定疾患と難病法指定疾患との対応表

小児慢性特定疾患				難病法	病名
疾患群	区分	告示病名	他の病名	病型	新病名
第 11 表	小児交互性片麻痺	小児交互性片麻痺		DYT12	DYT/PARK-ATP1A3
	変形性筋ジストニー	変形性筋ジストニー		DYT1	DYT-TOR1A
		瀬川病		DYT5a	DTY/PARK-GCH1
第 8 表	神経伝達物質異常症	ピオプテリン代謝異常症		DYT5b	DYT/PARK-TH DYT/PARK-SPR DYT/PARK-PRS
		チロシン水酸化酵素欠損症			
第 8 表	糖質代謝異常症	グルコーストランスポーター 1 (GLUT 1) 欠損症		DYT9, 18	PxMD-SLC2A1 もしくは PxMD-GLUT1 (未統一)
第 11 表	脳の鉄沈着を伴う神経変性疾患	パントテン酸キナーゼ関連神経変性症	PKAN	NBIA1	NBIA/DYT-PANK2
		乳児神経軸索ジストロフィー		NBIA2a, 2b	NBIA/DYT/PARK-PLA2G6
		WDR 4 5 関連神経変性症	SENDA/ BPAN	NBIA5	NBIA/PARK-WDR45
第 8 表	金属代謝異常症	無セルロプラスミン血症		NBIA (番号無し)	NBIA/PARK-CP

2) 小児慢性特定疾患と難病法指定疾患の対応表 (表 1)

本年度は難病個人表, 診断指針などの大改訂年度に当たったため, 厚労省難病班と協議しつつ, 病名の見直し, 小児慢性特定疾患との対応表を表 1. のように作成した。

4) 共同研究者の小児神経専門医に対する予備的アンケート調査:

共同研究者と協議の上, プレリミナルアンケ

的調査のため, 「どのような時に移行医療について困るか」, を中心に調査した。困る時とは, てんかん重責, 緊急時の対応 (院内および在宅時), 専門以外の疾患の合併症併発, 両親の合併症 (認知症含む), 内科は専門科に分科しているため対応する科が不明, 患児の入院後の在宅や施設移行への対応困難, その他とした。

調査期間は 3 ヶ月程度となったが, DYT5 ジストニアに関しては合併症などを併発した場合には自己判断で, 内科系, あるいは, 外科系の成人医療機関を受診しており, 特に問題はなか

った。アンケートに記載した問題点は、発達障害や精神発達遅滞児の場合に生じることが多い、と事前には伺っていたが、調査期間には問題となる事例は生じなかった。神経学会移行部会と今後は協議を行い、次のアンケート調査を行うべきかを協議することとした。

D.結論と提言

移行医療に関する問題点として上げられた点を以下に列挙する。

1. 小児期発症のてんかんを主徴とする疾患群、遺伝性脊髄小脳変性症、不随意運動を主徴とする疾患群と成人発症難病指定疾患との間に名称の差異があり、対応表を作成する必要がある。一部については対応表を作成した。
2. いわゆる脳性麻痺の中に先天性代謝疾患、神経変性疾患が多々含まれることが報告されている。正確な診断と対応する医療を行うために、随意運動疾患パネルなどの策定が我が国でも必要と思われた。
3. 昨今開始された核酸医療などのテーラーメイド医療に対応して移行医療を行うには、小児神経学に関する知識の習得と、小児科医の診療に対する思考方法を理解する必要がある。
4. 現時点では小児→成人医療を移行医療と呼ぶが、今後は成人→老年医療も移行医療として整備する必要がある。
5. 移行医療の背景として患者・患者家族には担当医師の変化、家族間関係の変化、住居の変化、居住地の変化、人間関係の変化、社会福祉支援の変化、情報量・質の変化など複合的な喪失体験があることを銘記すべきである。
6. 小児期発症の難病指定疾患でも移行医療にならず、中年となっても小児神経医が診療している疾患—代表は DYT5 ジストニアに関する予備調査では、特に移行医療を行う

にこともなく診療が継続されている。これは患児（患者）が DYT5 ジストニアと成人化および老齢化などにより発症する合併症については、成人科に自主的に受診を行っていることに依った。

7. 小児期発症の発達障害、自閉症などの治療薬物については指定医制の薬剤が多々あり、精神神経科、脳神経内科共に対応に困難があることがある。大きな問題の一つと認識でき、別個に議論が必要と思われた。

F.健康危険情報：特になし

G.研究発表：別紙参照

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

- 1.特許取得： 該当なし
- 2.実用新案登録：該当なし
- 3.その他： 該当なし

大脳皮質基底核症候群における CBD pathology を示唆する所見および CBD 臨床診断基準の検証
 ～Japanese validation study of corticobasal degeneration (J-VAC study)

研究分担者 饗場郁子 国立病院機構東名古屋病院脳神経内科

共同研究者 下畑享良¹, 林 祐一¹, J-VAC study group

¹岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野

研究要旨

わが国における大脳皮質基底核症候群 corticobasal syndrome (CBS)において、大脳皮質基底核変性症 corticobasal degeneration (CBD) を示唆する所見および Armstrong 基準の感度・特異度を検証した。J-VAC 研究に登録された CBD (遺伝子, 生化学, 病理学的に CBD と確定診断) 32 例および CBD mimics 32 例の中から「Armstrong 基準の CBS あるいは MDS-PSP 基準の CBS に該当する例」を CBS として抽出すると、Armstrong 基準の感度は probable sporadic CBD で 55%, possible CBD で 82%, 特異度は probable sporadic CBD 54%, possible CBD 37%であった。CBS の中で CBD pathology を示唆する臨床症候は認められなかった。CBD の方が移動能力の悪化が早く、歩行障害出現および経管栄養開始時期が早期であった。

A.研究目的

大脳皮質基底核症候群(corticobasal syndrome : CBS)は大脳皮質基底核変性症(corticobasal degeneration: CBD)の典型的な臨床像であるが、CBS の背景疾患は多様で多彩で、CBD は約半数に過ぎないことが明らかにされている。2013 年に Armstrong らにより CBD の臨床診断基準(Armstrong 基準)が提案されたが、その後の validation study によれば、感度・特異度は高くないことが示されている。わが国における CBS において、背景病理を明らかにするとともに Armstrong 基準の感度・特異度を検証し、CBS の中で CBD を示唆する所見があるかどうかを検討した。

B.研究方法

J-VAC 研究に登録された CBD (遺伝子, 生化学, 病理学的に CBD と確定診断) 32 例および CBD mimics 32 例の中から「Armstrong 基準の CBS あるいは MDS-PSP 基準の CBS に該当する例」を CBS として抽出し、Armstrong 基準の感度・特異度を検証した。また年齢、性別、罹病年数および臨床症候の出現頻度を CBD pathology (以下 CBD) と non CBD pathology (以下 non-CBD) で比較し、CBD に有意な所見の有無を検討する。さらに主要症候出現までの期間を Kaplan-Meier 法 (Log Rank 検定) にて比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して研究を実施する。個人情報については、匿名化された ID を付し、個人を特定できる個人情報は収集しない。対応表は各研究機関に保管し、他の研究機関へは提供しない。本研究のデータは施設可能な部屋(東名古屋病院脳神経内科医局)の中に保管される。

本研究は平成 27 年 9 月 14 日国立病院機構東名古屋

屋病院倫理委員会に申請し、承認された。本研究で扱う既存試料・情報の使用について、ご遺族から本研究に関する再同意をいただくことは困難であるため、再同意の手続きは行わない。そのため、ご遺族からの問い合わせの機会及び既存試料・情報の研究への利用を拒否する機会を保障するために、平成 27 年 10 月 29 日ホームページ上で本研究の内容を公開した。

C.結果

合計 31 例が CBS に該当した。CBS の中で CBD は 12 例 (39%) を占め、non-CBD は 19 例 (61%) であった。Non-CBD の内訳は PSP10 例 (うち 1 例は glioblastoma を合併)、アルツハイマー病 (AD) 3 例、Globular glial tauopathy (GGT) 2 例、FTLD-TDP 1 例、FTLD-FUS 1 例、Dementia with Lewy bodies (DLB) 1 例、Prion 病 1 例であった。

CBS における Armstrong 基準の感度は、probable sporadic CBD は診察時 44%、全経過 55%、possible CBD は診察時 80%、全経過 82% であった。一方特異度は probable sporadic CBD では診察時 50%、全経過 54%、possible CBD では診察時 18%、全経過 37% と低かった。

CBD と non-CBD の間で、発症年齢、死亡時年齢、罹病年数、性別ともに有意差は認めなかった。発症時の症候、診察時および全経過を通じた症候において、CBD に有意に頻度の高い所見はみられなかった。移動介助になるまでの期間 (P=0.017)、臥床までの期間 (P=0.000) は CBD で有意に短く、歩行障害出現時期 (P=0.042) 及び経管栄養開始時期 (P=0.004) が CBD で有意に早期であった。

D.考察

わが国における CBS の背景病理は CBD が 39% と最も多く、次いで PSP 32%、GGT 7% と 4R タウオパチ

ーが 77%を占め、AD は 10%であった。欧米の CBS180 例の検討によれば CBD が 46%、次いで AD17%、PSP16%であり、4R タウオパチーは CBS 全体の 63%であり、わが国では CBS に占める 4R タウオパチーの割合が高い傾向を示した。この理由としては、本研究には脳神経内科からの登録が多く、認知症や精神疾患を背景とする施設からの症例が少ないため、PSP の割合が欧米の約 2 倍と高く、AD の割合が少なかったと推察される。

欧米では CBS の中でミオクローヌスが AD で多いなどの報告がみられるものの CBD を示唆する有意な所見は見出されていない。本研究においても CBS における症候の出現頻度は、初発症状、診察時、全経過いずれにおいても CBD と Non-CBD の間で有意差を認めた症候はなかった。

一方経過という点においては、CBD と Non-CBD で生存予後に差はなかったものの、機能予後(移動介助までおよび臥床状態までの期間)は CBD の方が悪いという新たな知見が得られた。さらに歩行障害出現時期および経管栄養開始時期も CBD の方がより早期であった。

E 結論

わが国における CBS において、Armstrong 基準の感度は probable sporadic CBD で 55%、possible CBD で 82%、特異度は probable sporadic CBD 54%、possible CBD 37%であった。CBS の中で CBD pathology を示唆する臨床症候は認められず、CBD の方が移動能力の悪化が早く、歩行障害出現および経管栄養開始時期がより早期であった。

G.研究発表

1. 論文発表

- 1) 古賀俊輔, 饗場郁子. 特集中枢性自律神経障害 update タウオパチーにおける自律神経障害の捉え方. BRAIN and NERVE 74(3)257-262 2022.3.1
- 2) 饗場郁子, 水田孝子, 丸山 聡, 小田有香. 特集 Parkinson 病および類縁疾患の新しい治療 Parkinson 病ケアと多職種チームワーク. 脳神経内科 96(2)214-220 2022.2.25
- 3) 饗場郁子. 15.神経・筋疾患 進行性核上性麻痺 progressive supranuclear palsy(PSP). 今日の治療指針私はこう治療している 2022 年版(医学書院 総編集:福井次矢, 高木 誠, 小室一成 責任編集;下畑享良他) Vol.64 p.986 2022.1.1
- 4) 饗場郁子. 連載 認知症診断のための神経所見のとおり方 進行性核上性麻痺の診察のポイント. 老年精神医学雑誌 32(10):1100-1109 2021.10.20
- 5) 饗場郁子. PSP について. 進行性核上性麻痺(PSP)病気の理解と対応 在宅療養の患者・家族・多職種のために(著者代表:饗場郁子, 監修:佐藤猛, 企画:パーキ

ンソン症候群・認知症フォーラム, 研究助成:(公財)神経研究所 精神神経科学センター) p.1-4 2021.9

6) Tien Dam, Adam L. Boxer, Lawrence I. Golbe, Günter U. Höglinger, Huw R. Morris, Irene Litvan, Anthony E. Lang, Jean-Christophe Corvol, Ikuko Aiba, Michael Grundman, Lili Yang, Beth Tidemann-Miller, Joseph Kupferman, Kristine Harper, Kubra Kamisoglu, Michael J. Wald, Danielle L. Graham, Liz Gedney, John O'Gorman, Samantha Budd Haerberlein, PASSPORT Study Group. Safety and efficacy of anti-tau monoclonal antibody gosuranemab in progressive supranuclear palsy: a phase 2, randomized, placebo-controlled trial. Nature medicine (Nat Med) 27(8):1451-1457, doi: 10.1038/s41591-021-01455-x. Epub 2021.8.27

7) Takashi Ando, Yuichi Riku, Akio Akagi, Hiroaki Miyahara, Mitsuaki Hirano, Toshimasa Ikeda, Hiroyuki Yabata, Ryuichi Koizumi, Chisato Oba, Saori Morozumi, Keizo Yasui, Atsuko Goto, Taiji Katayama, Satoko Sakakibara, Ikuko Aiba, Motoko Sakai, Masaaki Konagaya, Keiko Mori, Yasuhiro Ito, Hiroyuki Yuasa, Masayo Nomura, Kristine Joyce L Porto, Jun Mitsui, Shoji Tsuji, Maya Mimuro, Yoshio Hashizume, Masahisa Katsuno, Yasushi Iwasaki, Mari Yoshida. Multiple system atrophy variant with severe hippocampal pathology. Brain Pathology e13002. doi: 10.1111/bpa.13002. Epub 2021.7.13

8) Yasuyuki Takamatsu, Ikuko Aiba. Skeletal muscle loss and body composition in progressive supranuclear palsy: A retrospective cross-sectional study. PLOS ONE 16(6):e0253079. doi: 10.1371/journal.pone.0253079 2021.6.10 online

9) 饗場郁子, 下畑享良. 特集 内科疾患の診断基準・病型分類・重症度 第7章 神経・筋 多系統萎縮症, 進行性核上性麻痺, 大脳皮質基底核変性症. 内科 127(4)増大号:844-849 2021.4.1

1. 学会発表

- 1) 饗場郁子. Symposium III Controversies 蓄積した α -シヌクレインを除去することが疾患修飾療法になるか?:Yes or No Speaker: No の立場から. "Takamatsu" International Symposium for PD & MD in TOKYO 2022.3.12
- 2) 吉川由規, 小林孝輔, 日比野淳, 伊藤陽子, 奥田聡, 饗場郁子. 咽頭気管分離術後に常食摂取と人工咽頭で発声が可能となった多系統萎縮症の 1 例 意思決定の過程とリハビリテーション. 第 39 回日本神経治療学会学術集会 2021.10.30
- 3) 松田直美, 饗場郁子. 【老年神経疾患の転倒・転落～転ばぬ先の杖を考える-5】高齢神経疾患患者に対する転倒予防のリハビリテーション. 第 39 回日本神経治療

学会学術集会 2021.10.29

4) 饗場郁子. 【老年神経疾患の転倒・転落～転ばぬ先の杖を考える-1】高齢神経疾患患者における転倒の特徴と対策～オーバービュー～. 第 39 回日本神経治療学会学術集会 2021.10.29

5) 橋本里奈, 饗場郁子, 犬飼 晃, 奥田 聡, 矢端博行, 吉田眞理, 岩崎 靖. 錐体路徴候を前景とし進行性核上性麻痺(PSP-PLS)と病理診断した一例. 第 161 回日本神経学会東海北陸地方会 2021.10.23

6) Takamatsu Yasuyuki, Aiba Ikuko. The loss of skeletal muscle mass in progressive supranuclear palsy, MDS Virtual Congress 2021, 2021.9.17-22

7) 饗場郁子. 教育講演4 進行性核上性麻痺・大脳皮質基底核変性症 Hot Topics. 第 15 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 2021.7.2

8) 饗場郁子, 下畑享良, 吉田眞理, 池内 健, 長谷川成人, 齋藤祐子, 小森隆司, 若林孝一, 長谷川一子, 中島健二. 大脳皮質基底核変性症剖検例における自然史および生命予後～多施設共同研究～. 第 15 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 2021.7.1

9) 青木俊貴, 松田直美, 榊原聡子, 橋本里奈, 横川ゆき, 饗場郁子, 犬飼晃, 奥田聡. 神経筋疾患患者に対する HAL 歩行トレーニング効果の検証. 第 62 回日本神経学会学術大会 2021.5.22

10) 林祐一, 下畑享良, 吉田眞理, 齋藤祐子, 小森隆司, 内原俊記, 林健太郎, 佐野輝典, 齋藤由扶子, 池内健, 饗場郁子, J-VAC-study group. 本邦における CBD mimics の臨床的特徴(J-VAC study). 第 62 回日本神経学会学術大会 2021.5.21

11) 犬飼晃, 佐藤美咲, 榊原聡子, 橋本里奈, 片山泰司, 見城昌邦, 横川ゆき, 齋藤由扶子, 饗場郁子, 奥田聡. 神経変性疾患患者の HAL®歩行訓練反復の成果. 第 62 回日本神経学会学術大会 2021.5.21

12) 饗場郁子, 林祐一, 下畑享良, 吉田眞理, 若林孝

一, 小森隆司, 齋藤祐子, 池内健, 長谷川成人, 中島健二, J-VAC 研究グループ. レクチャーマラソン 07 わが国における大脳皮質基底核症候群の臨床と病理. 第 62 回日本神経学会学術大会 2021.5.21

13) 池田彩, 舩山学, 吉田眞理, 高梨雅史, 李元哲, 井下強, 柴-福嶋佳保里, 孟紅蕊, 天羽拓, 饗場郁子, 齋藤由扶子, 熱田直樹, 中村亮一, 藤内玄規, 曾根淳, 和泉唯信, 梶龍兒, 森田光哉, 谷口彰, 西岡健弥, 今居讓, 祖父江元, 服部信孝, JaCALS. Two novel variants in CHCHD2 associate with TDP-43 pathology among amyotrophic lateral sclerosis. 第 62 回日本神経学会学術大会 2021.5.20

14) 榊原聡子, 佐藤美咲, 橋本里奈, 片山泰司, 見城昌邦, 横川ゆき, 齋藤由扶子, 饗場郁子, 犬飼晃, 奥田聡. 球脊髄性筋萎縮症患者の筋肉量と移動能力の関係. 第 62 回日本神経学会学術大会 2021.5.20

15) 饗場郁子, 吉田眞理, 下畑享良, 若林孝一, 小森隆司, 齋藤祐子, 池内健, 長谷川成人, 徳丸阿耶, 櫻井圭太, 中島健二, J-VAC 研究グループ. わが国における大脳皮質基底核変性症病理診断例の臨床スペクトラム～多施設共同研究～. 第 62 回日本神経学会学術大会 2021.5.20

16) 安藤孝志, 陸雄一, 赤木明生, 宮原弘明, 後藤敦子, 片山泰司, 榊原聡子, 大羽知里, 両角佐織, 安井敬三, 酒井素子, 小長谷正明, 森恵子, 伊藤泰広, 湯浅浩之, 野村昌代, 三室マヤ, 勝野雅央, 岩崎靖, 吉田眞理. Hippocampal dominant-variant of multiple system atrophy. 第 62 回日本神経学会学術大会 2021.5.19

H.知的所有権の取得状況(予定を含む)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 (分担)研究報告書

進行性核上性麻痺，大脳皮質基底核変性症の疫学・患者調査及び研究基盤構築

池内 健¹⁾

¹⁾新潟大学 脳研究所 生命科学リソース研究センター

研究要旨

神経変性タウオパチーはリン酸化タウの脳内蓄積を特徴とする難治性神経変性疾患である。進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症は代表的な神経変性タウオパチーである。クライオ電顕を用いた解析により、疾患特異的なタウの線維構造が明らかにされるなどの研究進歩がみられるが、神経変性タウオパチーの病因の大部分は未だ不明であり、有効な治療法は確立されていない。本研究では、特定医療費受給者数からみた進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症の患者動向を解析するとともに、AMED 課題「進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症を対象とした多施設共同前向きコホート研究により質の高い診療エビデンスの構築」と連携し、JALPAC (Japanese Longitudinal Biomarker Study of PSP and CBD) 研究における患者レジストリと試料レポジトリを拡張した。

A.研究目的

特定医療費受給者数からみた進行性核上性麻痺 (PSP) と大脳皮質基底核変性症 (CBD) の患者動向を経年的に解析するとともに、患者レジストリ (JALPAC: Japanese Longitudinal Biomarker Study of PSP and CBD) を活用した研究を推進し、当該疾患の診療の質の向上に貢献する診療ガイドライン・マニュアルの作成に資するエビデンスを取得する。

B.研究方法

(倫理面への配慮)

JALPAC 研究は新潟大学および実施関連施設での倫理委員会の承認を得た上で実施している。JALPAC 研究参加施設は以下の通りである。北海道大学，東北大学，自治医科大学，順天堂大学越谷病院，千葉東病院，千葉大学，都立神経病院，精神・神経医療研究センター，順天堂大学，東京都健康長寿医療センター，東京大学，東京医科歯科大学，東邦大学大森病院，相模原病院，山梨大学，富士見高原病院，新潟大学，新潟病院，東名古屋大学，愛知医科大学，名古屋大学，岐阜大学，三重大学，三重病院，京都府立医科大学，大阪大学，兵庫中央病院，神戸大学，岡山大学，岡山旭東病院，鳥取大学，三朝温泉病院，松江医療センター，ビハーラ花の里病院，倉敷平成病院，岡山旭病院，徳島大学，高知大学，福岡大学，産業医科大学，福祉村病院。

C.研究結果

特定医療費受給者数からみた PSP と CBD の患者動向を解析した。両疾患とも，2015 年 (PSP:8,895 人，CBD: 3,952 人) から 2019 年 (PSP:11,615 人，CBD: 4,435 人) にかけて増加傾向にあった。特に高齢者層 (75 歳以降) での患者数の増加が認められた。

JALPAC 研究は進行性核上性麻痺，大脳皮質基底核変性症を中心とした神経変性タウオパチーを対象にした全国 46 臨床施設が参加する縦断的コホート研究である。JALPAC 研究は，①疾患レジストリ，②生体試料の収集を介したバイオマーカー開発を 2 つの柱として進めている。

ゲノム DNA，血漿，血清，脳脊髄液，リンパ芽球セルラインを生体試料として同意が得られた被験者から採取する。統一したプロトコルで生体試料を収集するために，血液，脳脊髄液を採取する採血管などを組み入れた資材を作成し，予め各施設に配付した。指定された資材を用い検体採取を行い，採取された検体は検査会社 SRL を介したロジスティックを利用して収集される。収集された検体は生体試料リソースとして新潟大学・生体試料バンクで保管を行い，バイオマーカー開発に役立てている。

令和 3 年度までに JALPAC 研究では 367 例の初回登録と 298 症例の追跡の組み入れが進んで

いる。生体試料は、ゲノム DNA 306 例 (83%)、血漿 327 例 (93%)、血清 339 例 (96%)、リンパ芽球セルライン 306 例 (83%)、脳脊髄液 237 例 (67%) と高い収集率が得られている。脳脊髄液バイオマーカーとして Luminex xMAP/サンドイッチ ELISA テクノロジーによりアミロイドβ42、総タウ、リン酸化タウ、MesoScale Discovery 技術によりアミロイドβ38、β40、β42、neurofilament light chain 測定を実施し解析を進めた。これらの知見と既報のエビデンスを検討し、進行性核上性麻痺の診療ガイドライン、大脳皮質基底核変性症の診療マニュアルに反映させた。

D. 考察

JALPAC 研究は、難治性疾患政策研究事業の本班の中で準備が進められ、AMED「進行性核上性麻痺及び類縁疾患を対象とした多施設共同コホート研究によるバイオマーカー開発と自然歴の解明」(2014年～2017年)、「進行性核上性麻痺と関連タウオパチーの患者レジストリと試料レポジトリを活用した診療エビデンスの構築」(2018年～2020年)、「進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症を対象とした多施設共同前向きコホート研究により質の高い診療エビデンスの構築」(2021年～2023年)により実用化研究が推進されている。

PSP に対しては、抗タウ抗体を用いた疾患修飾薬治験が進行中である。臨床的な評価項目に加え、バイオマーカーを用いた薬剤効果の判定の重要性が指摘されており、患者由来の生体試料リソースを構築する重要性が認識されている。脳脊髄液、血漿、血清、ゲノム DNA、リンパ芽球セルライン、RNA などが生体試料に含まれ、多施設において同じ手順で採取され品質が担保された生体試料リソースの構築が重要になる。JALPAC 研究では生体試料の採取、輸送、保存についてのワークフローを取り決め、品質を担保した生体試料の収集に努めている。

PSP、CBD は希少疾患であり、標準化された診断・治療方法が整備されていなかったことが課題としてあげられる。既報のエビデンスを収集検討し、PSP 診療ガイドラインと CBD 診療マニュアルを策定したことにより、PSP/CBD の診断・治療の指針が参照できることとなり、臨床現場での診療の質の向上が期待される。

E. 結論

多施設共同前向きコホート研究により、PSP/CBD に関するエビデンスが集積されている。診療ガイドライン・マニュアルの作成によ

り、PSP/CBD の診断・治療の指針が参照できるようになり、臨床現場での診療の質の向上が期待される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

1. Seike N, Yokoseki A, Takeuchi R, Saito K, Miyahara H, Miyashita A, Ikeda T, Aida I, Nakajima T, Kanazawa M, Wakabayashi M, Toyoshima Y, Takahashi H, Matsumoto R, Toda T, Onodera O, Ishikawa A, Ikeuchi T, Kakita A. Genetic Variations and Neuropathologic Features of Patients With PRKN Mutations. *Mov Disord*. 36:1634-1643, 2021 doi: 10.1002/mds.28521.
2. 池内 健. 神経変性疾患の疾患コホート研究. p105-110, 神経変性疾患の治療開発の現状: 新たな戦略構築の基盤をめざして. 医歯薬出版株式会社. 2021年

2. 学会発表

1. 斎ノ内信, 田中英智, 清水宏, 石黒敬信, 宮下哲典, 三瓶一弘, 小野寺理, 池内 健, 柿田明美. PSP-C: report of an autopsied patient showing marked olivopontocerebellar involvement. ポスター発表. 第 62 回日本神経学会学術大会 2021.5.19. 京都国際会議場 (京都市)
2. 饗場郁子, 林祐一, 下畑享良, 吉田眞理, 若林孝一, 小森隆司, 齋藤祐子, 池内 健, 長谷川成人, 中島健二, J-VAC. わが国における大脳皮質基底核症候群の臨床と病理. ポスター発表. 第 62 回日本神経学会学術大会 2021.5.20. 京都国際会議場 (京都市)
3. 林祐一, 下畑享良, 吉田眞理, 齋藤祐子, 小森隆司, 内原俊記, 林健太郎, 佐野輝明, 齋藤祐子, 池内 健, 饗場郁子, J-VAC. 本邦における CBD mimics の臨床的特徴 (J-VAC study). ポスター発表. 第 62 回日本神経学会学術大会 2021.5.21. 京都国際会議場 (京都市)
4. 足立 正, 佐桑真悠子, 山下陽三, 小田晋輔, 長谷川成人, 池内 健, 花島律子. FTDP17 (IVS10+14C>T) の 1 剖検例. 第 62 回日本神経病理学会学術研究会. 2021年5月27日～29日. Web 開催
5. Yusran Ady Fitrah, Norikazu Hara, Akinori

Miyashita, Shimizu H, Bin Zhu, Lixin Liu, Tamao Tsukie, Hasegawa M, Kasuga K, Akatsu H, Kaneda D, Yoshida M, Aiba I, Saito Y, Murayama S, Kakita A, JALPAC, J-VAC, Ikeuchi T. Analysis of intermediate repeat sizes in C9orf72 as a risk for tauopathies. 第40回日本認知症学会学術集会. 2021年11月オンライン発表. 東京

フォーラム. 東京都

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登録 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
(分担)研究報告書

ALS 患者、家族への病状説明に関する調査結果

和泉 唯信

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症患者とその家族、介護者を対象に病状説明時間、説明後の不安感、不安感に影響を及ぼす因子などに加え、安楽死に関しての考えを、Google foam を用いてアンケート調査を実施した。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS)の病名告知を含む病状説明は、患者や家族、さらに医療者側にとっても、精神的に負担がかかる過酷な作業である。本研究では病状説明の実態、さらに安楽死の問題に関する患者、家族の考えを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2020年9月に、ALS患者とその家族、介護者を対象とした全国規模のウェブセミナー「ALS Café」をメールによる事前登録制で開催した。ウェブセミナー実施後、病状説明時間、説明後の不安感、不安感に影響を及ぼす因子などに加え、安楽死に関しての考えを、Google foam を用いて参加者全員にてアンケート調査を実施した。

(倫理面への配慮)

本研究は東邦大学倫理審査委員会において審議され承認されている。

C. 研究結果

当日の登録媒体数は318件で、アンケートの回答者はALS患者32名、患者家族24名で、平均年齢はALS患者が57.2±13.5歳、家族は55.0±11.3歳であった。病状説明の平均時間はALS患者では32.7±19.1分、家族で41.3±11.3分で、約7割のALS患者と家族が病名告知時間に対し適切と回答し、約3割で短いと答えた。

適切と回答した群の平均時間は43.1±26.0分

にで、短いと回答した群の平均時間は20.9±16.9分と有意に短かった。病状説明後の不安感に影響を及ぼす要因では、人工呼吸器についての説明の有無が影響し、胃瘻造設やコミュニケーション手段の説明では影響がみられなかった。

安楽死に関しては、患者の62%、家族の71%が法制度化を希望し、さらに将来に気管切開人工呼吸療法(TIV)を希望しないALS患者の約2割、家族の約半数で、安楽死が認められればTIVを希望していた。

D. 考察及び結論

病状説明時には、心理ケア、社会福祉やセカンドオピニオン等の支援的な話しめすると、不安感が少なくなる結果であった。

E. 究発表

1. 論文発表

Hirayama T, et al. Acta Neurol Belg 2021

2. 学会発表

Hirayama T, et al. 第62回日本神経学会学術大会 2021年

F. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1.特許取得： なし

2.実用新案登録： なし

3.その他： なし

EPI-589 の筋萎縮性側索硬化症を対象とした探索的医師主導試験について

和泉 唯信

研究要旨

EPI-589 の筋萎縮性側索硬化症患者を対象とした早期第 2 相試験を実施する。試験は単群の多施設試験であり、血液・髄液・MRI におけるバイオマーカーを計測する探索的試験である。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS)の病態には酸化ストレスやミトコンドリア機能異常が関わっていることが知られている。EPI-589 は抗酸化作用やミトコンドリアにおけるエネルギー産生を保持する作用を持った新規の薬剤である。EPI-589 は生体内の酸化ストレスを触媒的に減少させると考えられており、低分子であるため血液脳関門の透過性が良好で、内服薬であるという特性も持つ。今回我々は EPI-589 の安全性、有効性、バイオマーカーの探索的研究を目的とした早期第 2 相試験(EPIC-ALS)を開始した。

B. 研究方法

本試験は孤発性 ALS 患者を対象とした非盲検単群の試験である。国内 3 施設(徳島大学病院・愛知医科大学病院・大阪大学病院)で行われる。本試験では改訂版 El Escorial 基準の clinically definite, clinically probable, clinically laboratory-supported probable を満たし、1 月当たりの ALS Functional Rating Scale-Revised の低下速度(PR)が 0.3 点よりも速く、発症 1.5 年以内のリズブルを 1 カ月以上継続して使用中の患者を対象とした。本試験は 12 週間の前観察期、24 週間の治療期、4 週間の後観察期で構成され、治療期の間のみ EPI-589 を 1500mg/日内服する。有効性評価は EPI-589 の responder の割合、ALSFRS-R の変化量、死亡または気管切開までの時間などを用いた。血漿・髄液では 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine・3-nitrotyrosine・neurofilament light chain, phosphorylated neurofilament heavy chainなどを計測する。MRI・MRS では、皮質脊髄路の Fractional anisotropy 値や一次運動野における N-acetyl-aspartate の各種補正値を計測する。予め健常者を対象に MRI を施行し、

harmonization を用いて施設間のデータ補正を行う。

(倫理面への配慮)

患者に対する説明と同意の取得法、サンプル採取のプロトコル・患者の個人情報保護は、徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会において審議され承認されている。

C. 研究結果

本試験は大日本住友製薬株式会社より 2021 年に資金提供を受け、同年 8 月に治験審査委員会の承認を得た。同年 9 月より患者の組み入れを開始し、2022 年 5 月までに患者組み入れを完了する予定である。目標症例数は 10 例で、2022 年 4 月 1 日現在、前観察期に 8 症例、治療期に 4 症例が登録されている。

D. 考察及び結論

本試験によって EPI-589 の特性が判明すれば、引き続き予定される有効性判定のための大規模臨床試験において有用な情報となることが期待される。

E. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表

Haji S et al., EPI-589 early Phase 2 Investigator-initiated Clinical trial for ALS (EPIC-ALS): protocol for an explorative study. PACTALS 2021 Sep

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：

ジストニアと進行性核上性麻痺

和泉 唯信

研究要旨

成人発症のジストニアで、長期経過後に進行性核上性麻痺類似の臨床像を呈した症例を 3 例経験した。

A.研究目的

進行性核上性麻痺(PSP)の臨床スペクトラムは拡大傾向にあるが、なお、既存の診断基準に当てはまらない不全型や発症前駆期に留まる例もあることが推測される。異常タウ蛋白に対する分子標的薬の可能性が示されている中、PSP の早期診断がより重要になると考えられるが、効果的な早期診断のためには PSP の前駆段階や発症早期の臨床像に関する知見をさらに蓄積する必要がある。

B.研究方法

今回我々は、成人発症のジストニアで、長期経過後に PSP 類似の臨床像を呈した症例を 3 例経験したため報告する。さらに、PSP の前駆症状としてのジストニアの可能性について考察する。

(倫理面への配慮)

研究対象者に対する人権擁護上の配慮を行った。

C.研究結果

症例 1 は 74 歳女性。40 歳頃から右肩にジストニア (dancing scapula) があり、内服薬やボツリヌス治療に抵抗性だった。65 歳頃に体幹に目立つ失調を呈した。72 歳時に垂直性眼球運動障害と姿勢反射障害、脱抑制を呈し、MRI で中脳被蓋の萎縮があった。症例 2 は 77 歳女性。65 歳頃から舌のジストニアがあり、内服薬と muscle afferent block にて治療を受けていた。77 歳時に垂直性眼球運動障害、両上肢の寡動、右上肢のミオクロヌスがあり、MRI で中脳被蓋の萎縮があった。症例 3 は 77 歳男性。75 歳頃から左母趾が伸展し、引き続き左手が使い辛く

なった。77 歳の受診時、左上下肢のジストニアと、軽度の構音障害と垂直性眼球運動障害があった。四肢の寡動や失行、姿勢反射障害は明確でなかった。頭部 MRI で中脳被蓋の萎縮、第 3 脳室の拡大があり、脳 SPECT では両側前頭葉の血流低下があった。

D.考察

いずれもジストニアを発症後に PSP 類似の臨床像を呈しており、特に症例 1、2 においては、ジストニア発症から 10 年以上経過していた。孤立性のジストニアを集めた後ろ向き観察研究では、2.4%で発症から平均 14 年後にパーキンソン症候群を呈していた。もし孤立性ジストニアが PSP の前駆症状であり、かつジストニアのみを呈する期間が長いのであれば、ジストニアの同定と適切なフォローアップが早期診断の鍵になる可能性がある。

E.結論

今後の症例の蓄積と病理との対比による、より詳細な検討が望まれる。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

なし

H.知的所有権の取得状況

なし

ALS の早期診断への発症部位、初診標榜科の影響に関する研究

小野寺 理,
大津 裕, 石原 智彦
新潟大学脳研究所脳神経内科

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) は成人発症の致死的な神経変性疾患である。病態修飾薬の開発が進められており、早期診断の重要性が増している。本研究では早期診断に向けて介入可能な要素を抽出するために発症部位、初診標榜科による診断までの期間、および、初診までの期間について検討、解析した。

我々は当科に入院し診断確定した ALS 連続症例 141 例を対象に、後方視的検索を行った。その結果、上肢近位型 ALS は他臨床型と比較し受診までの期間が長い傾向があった。初診診療科別では、整形外科、一般内科、耳鼻科初診例は、脳神経内科初診例に比して、診断までの期間が長い傾向にあった。一方、脳神経内科でも確定診断には約半年を要していた。発症早期の様々な治験が導入される現在において、脳神経内科の診断までの期間の短縮を図る必要がある。初診となる可能性の高い、耳鼻科、整形外科医に対しても Split hand など ALS を示唆する所見を周知すること、肩挙上不良例の鑑別として ALS がありうることの啓蒙、といった対応を行い、診断までの期間の短縮を計る必要がある。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症: ALS は成人発症の代表的な運動神経変性疾患である。全身の上位下位運動神経の変性により、最終的には嚥下、呼吸障害を呈し、多くは 3-5 年で不幸な転機をたどる。現行治療薬の効果は限定的であり、症状進行を停止、改善させうる有用な治療法は確立されていない。一方で病態修飾薬の開発が進められており、早期診断の重要性が高まっている。本症の診断までの期間と発症部位、初診科についての検討がなされており、狩野らによれば四肢発症で整形外科受診例が診断までの期間が 20 カ月以上と最も時間を要することが報告されている (Kano et al. BMC neurology 2016)。しかし、同様の検討は少ない。発症部位、初診標榜科による診断までの期間、および、初診までの期間について検討した。

B. 研究方法

2006 年から 2019 年に当科入院し診断確定した

ALS 連続症例を対象に、後方視的検索を行った。各症例の初診科、初発症状（球症状、上下肢近位遠位）、初診までの期間、診断確定までの期間を調査し、診断までの期間との関連を評価した。初診科、初発症状毎に、一元配置分散分析 (ANOVA) を行った。多重比較は Tuley-Kramer 検定を行なった。

（倫理面への配慮）

本研究は新潟大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

期間内の対象症例は、のべ 167 例であった。このうち発症や初診日が月単位で特定できないもの、診断確定日が不明なもの、他疾患が除外できない非典型例を除いた 141 例で解析を行った。

初診科は整形外科が約 37% と最も多かった。発症から診断までの全体の平均期間は 13.0 ± 9.8 か月であった。発症から初診までの期間は全体

では4.3±5.2か月であり、神経内科で6.8±6.8か月と長い傾向があった。また整形外科が3.2±3.5か月、耳鼻科が2.1±2.9か月と短い傾向があった。初診から診断までの期間は、脳神経外科が4.6±2.9か月と最短で、整形外科が10.0±8.8か月、内科が10.6±14.4か月であった(表1)。科毎の発症から初診、診断までの期間において統計学的な有意差は認めなかった。

表1 初診科と発症から初診、診断までの期間 平均値(SD)(月単位)

	例数	発症～初診	初診～診断	発症～診断
合計	141	4.3 (5.2)	7.9 (8.1)	13.0 (9.8)
神内	21	6.8 (6.8)	6.3 (7.9)	13.1 (9.0)
整形	51	3.2 (3.5)	10.0 (8.8)	14.1 (10.3)
耳鼻	9	2.1 (2.9)	7.6 (3.8)	11.9 (4.5)
脳外	28	4.6 (2.9)	4.6 (2.9)	10.5 (7.0)
内科	18	4.8 (4.5)	10.6 (14.4)	15.2 (14.8)
その他	14	2.2 (3.3)	6.3 (3.2)	9.7 (5.2)

初発症状別では、上肢発症が約44%と最多で球発症が約34%、下肢発症が約18%であった。上肢近位発症例が発症から診断まで7.2±7.7か月と長い傾向があった。発症から初診までは、呼吸発症が2.0±1.6か月と最短であった。初診から診断までは平均7.4±7.1か月であり発症部位毎に大きな相異はなかった。発症から診断までの期間では上肢近位が15.7±7.5か月と最長であった(表2)

表2 発症部位と初診、診断までの期間 平均値(SD)(月単位)

	例数	発症～初診	初診～診断	発症～診断
合計	141	4.2 (5.0)	7.4 (7.1)	12.4 (8.5)
上肢近位	20	7.2 (7.7)	8.7 (7.2)	15.7 (7.5)
上肢遠位	35	4.3 (4.1)	6.7 (7.6)	11.3 (7.5)
上肢全体	62	4.9 (5.5)	7.3(7.1)	12.4 (7.4)
下肢	25	3.0 (2.3)	8.3(8.3)	13.2 (11.4)
球発症	48	4.1 (5.4)	7.2(6.8)	12.1 (8.6)
呼吸発症	4	2.0 (1.6)	6.5 (4.8)	9.0 (5.3)
その他	1	1	9	9

D. 考察

発症から診断までの全体の平均期間は13.0±9.8か月であり、既報(Kano et al. BMC neurology 2016)の13.1±6.5か月と同程度であった。初診科は整形外科が最多であった。これは半数以上を占める四肢発症例では、受診科として整形外科が選択されやすい点、整形外科の開業医数が多い点などが理由として考えられた。発症してから初診するまでは、脳神経内科が遅く、耳鼻科と整形外科が早い傾向があった。特に耳鼻科受診は球麻痺症状の方が多く、不快感が強いので早めに受診する傾向があると考えられた。初診から診断確定までは脳外科が4.6か月と最短で、整形外科、内科ではそれぞれ10か月以上を要した。疲れや年齢による筋力低下、頸椎症との鑑別で経過観察の期間がとられることが影響していると考えられた。これら受診科への髄節支配との乖離や、Split hand, Split elbowなどのALSを疑わせる症状についての他科への啓蒙が、早期診断には有用であると示唆された。上肢近位発症の場合、つまり肩の発症の場合には、初診までに時間がかかっていた。上肢遠位である手指発症の場合と比べて、日常動作への影響が少ない点や、五十肩などの他疾患と考えられたことなどが想定され、Flail arm typeのALSはそもそも進行が遅いという点も影響している可能性がある。いずれにしても、肩が上がらないという症状の方にいかに早く受診していただくかという点は、今後の課題である。

E. 結論

初診診療科別では、整形外科、一般内科、耳鼻科で、脳神経内科に比して、長い傾向にあったが、その差は2ヶ月であった。一方、脳神経内科での確定診断に約半年を要していた。発症早期の様々な治験が導入される現在において、脳神経内科の診断までの期間の短縮を図る必要がある。さらに、初診となる可能性の高い、耳鼻

科，整形外科医に対しても， Split hand など ALS を示唆する所見の周知を行い，診断までの期間の短縮を計る必要がある．上肢近位型が，受診までの期間が長い傾向があり，肩の挙上不良時の，本症の可能性について，ひろく啓蒙が必要である．

F. 健康危険情報

特になし．

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1.特許取得

2.実用新案登録

3.その他

特になし．

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 (分担)研究報告書

大量メチルコバラミン筋注による ALS の治療薬開発研究

研究分担者 梶 龍児（国立大学法人徳島大学 特命教授）

研究要旨

ALS の新規治療薬開発を目指し、発症 1 年未満の ALS 患者を対象に活性型ビタミン B12 である高用量 E0302 50mg の有効性・安全性の検証を目的として「高用量 E030 の筋萎縮性側索硬化症に対する第三相試験」を実施している。本試験は全国 25 施設による多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験である。Updated Awaji 基準で診断され発症 1 年以内で ALS 重症度基準 1 または 2 度の患者を観察期に登録し、観察期 12 週間に ALSFRS-R 合計点数が 1~2 点低下した患者を治療期に登録した。治療期の目標症例数はメチルコバラミン 50 mg 群 64 例、プラセボ群 64 例、計 128 例とした。治療期 16 週間にメチルコバラミン 50 mg またはプラセボの週 2 回筋肉内投与を施行した。主要評価項目は治療期 16 週間における ALSFRS-R 合計点の変化量とした。203 例が観察期に、そのうち 130 例が治療期に登録された。治療期 16 週間の ALSFRS-R 合計点の変化量はメチルコバラミン群で進行が 43% 抑制され、有意かつ臨床的に意義のある差であった。有害事象および副作用の発生率は 2 群間で有意な差を認めなかった。以上より、早期 ALS 患者において超高用量メチルコバラミンは症状進行を抑制し高い安全性を示した。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者を対象に日本語版改訂 ALS Functional Rating Scale（ALSFRS-R）を指標として、高用量 E0302（メチルコバラミン 50 mg）筋肉内投与のプラセボに対する優越性を検証し、併せて安全性を検討する。

B. 研究方法

本試験は、多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較、国内第Ⅲ相試験である。診断基準は試験として世界で初めて Updated Awaji 基準を採用した。主要評価項目は割付日から治療期 16 週目までの ALSFRS-R の合計点数の変化量、目標症例数は 128 例、症例登録期間は平成 29 年 11 月から平成 31 年 8 月の予定である。試験薬は E0302 50 mg またはプラセボを週 2 回、投与開始日から治療期 16 週間終了まで、筋肉内投与する。治療期 16 週目に継続投与を希望する被験者に対しては、継続投与期に移行し、最長 2020 年 3 月まで E0302 50 mg を筋肉内投与する。

(倫理面への配慮)

患者に対する説明と同意の取得法、サンプル採取のプロトコル・患者の個人情報保護は、

徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会において審議され承認されている（平成 29 年 9 月 21 日付け）

C. 研究結果

203 例が観察期に、そのうち 130 例が治療期に登録され、メチルコバラミン群 65 例、プラセボ群 64 例、計 129 例が解析対象となった。治療期 16 週間の ALSFRS-R 合計点の変化量はメチルコバラミン群-2.66 点、プラセボ群 64 例-4.63 点（群間差 1.97, 95%信頼区間 0.44-3.50, $P = 0.012$ ）で、メチルコバラミン群で進行が 43% 抑制され、有意かつ臨床的に意義のある差であった。有害事象および副作用の発生率は 2 群間で有意な差を認めなかった。

D. 考察

本試験でメチルコバラミン群はプラセボ群と比較し、治療 16 週間において ALSFRS-R の変化量を 43%抑制したが、これは前試験の部分解析で得られた 45%の進行抑制効果とほぼ同等であり、臨床的に有意かつ再現性のある効果である。

本試験では 90%の被験者がリルゾールを併用

しており、リルゾール単独治療とリルゾール・高用量メチルコバラミン併用治療の比較では、併用治療で有意に症状進行が抑制されていた。

本治験では世界で初めて診断基準として updated Awaji 基準を用いたが、観察期登録された 203 例中 12 例は従来 of Airlie House 基準では登録基準を満たしておらず、updated Awaji 基準が発症早期患者の診断に有用と考えられた。

E. 結論

早期 ALS 患者において超高用量メチルコバラミンは症状進行を抑制し高い安全性を示した。

F. 健康危険情報

現在のところ治験薬と因果関係のある重篤な有害事象は発生していない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Oki R, Izumi Y, Kaji R et al; Efficacy and Safety of Ultra-High Dose Methylcobalamin in Early-Stage Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurology (in press).
- 2) Oki R, Izumi Y, Kaji R et al; The Japanese Early-Stage Trial of High-Dose Methylcobalamin for Amyotrophic Lateral Sclerosis (JETALS): Protocol for a Randomized Controlled Trial. JMIR Res Protoc. 2018 Dec 21;7(12): e12046. doi: 10.2196/12046.

3) 和泉唯信, 沖良祐, 桑原聡, 梶龍児 ; メコバラミン. Brain Nerve. 2019 Nov;71(11):1261-1269. doi: 10.11477/mf.1416201436.

2. 学会発表

- 1) 沖良祐, 和泉唯信. COVID-19 パンデミック下での筋萎縮性側索硬化症 (ALS) に対する医師主導治験の取り組み. 第 12 回日本臨床試験学会. WEB. 2021 年 2 月 12-13 日.
- 2) 和泉唯信. 最近の筋萎縮性側索硬化症治験 (シンポジウム). 第 62 回日本神経学会学術大会. 国立京都国際会館. 2021 年 5 月 19 日-22 日.
- 3) 沖良祐, 和泉唯信, 桑原聡, 梶龍児, JETALS Collaborators. COVID-19 流行下における ALS を対象とした医師主導治験運営の取り組み況 (ポスター). 第 62 回日本神経学会学術大会. 第 62 回日本神経学会学術大会. 国立京都国際会館. 2021 年 5 月 19 日-22 日.

F. 知的財産権の出願・登録状況

出願番号：特願平 09-041604、発明の名称：筋萎縮性側索硬化症治療剤、出願日（優先日）：平成 9 年 2 月 10 日（特許権残存期間：日本ではなし；米国では 10 ヶ月）、審査請求：権利化済み
出願人（特許権者）：梶 龍児（徳島大学に譲渡）、エーザイ・アール・アンド・ディー・マネージメント（株）、分類：用途、発明者：梶龍児、出願国：日本、成立国：日本、米国、ライセンスアウト：未、特許権譲渡：：予定なし

国立研究開発法人日本医療研究開発機構補助金（難治性疾患実用化研究研究事業）
（総括・分担）研究報告書

Japan Dystonia Consortiumについて

研究分担者 梶 龍兒（国立大学法人徳島大学 特命教授）

ジストニアの病態を分子レベルから明らかにし、新規治療法の開発に役立てることを目的として Japan Dystonia Consortium として症例の集積を進めており、幅広い臨床遺伝情報が蓄積されつつある。



A. 研究目的

ジストニアの病態を分子レベルから明らかにし、新規治療法の開発に役立てることを目的とする。また、診療ガイドラインの改定や社会提言にも役立てる。

B. 研究方法

ジストニアをはじめとする不随意運動症例のコンサルテーションを行い、症候学的評価、可能性のある病因に関して考察した。遺伝要因が疑われた場合、表現型に一致するジストニア遺伝子の解析を行い、既知のジストニア遺伝子変異が否定された症例においては全エクソーム解析を行った。

（倫理面への配慮）

徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会において審議され承認されている。遺伝子診断においては患者に説明し書面で同意を得ている。

C. 研究結果

現時点でジストニアについて1000例以上の症例を集め、症候学的分類ならびに候補遺伝子解析を行った。ミオクロオスジストニアについてはダイレクトシーケンスで変異を同定できなかった例についてqPCRでのlarge deletion検索を追加

し、複数例で変異を同定した。

D. 考察

原因遺伝子が同定できていない家族性ジストニアも少なからず存在し今後も解析を進める必要がある。

E. 結論

ジストニア症例の集積を進めており、さらに幅広い臨床遺伝情報が蓄積されつつある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Koyama H, Mure H, Morigaki R, Miyamoto R, Miyake K, Matsuda T, Fujita K, Izumi Y, Kaji R, Goto S, Takagi Y. Long-Term Follow-Up of 12 Patients Treated with Bilateral Pallidal Stimulation for Tardive Dystonia. *Life (Basel)*. 2021 May 24; 11(6):477. doi: 10.3390/life11060477.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
神経変性疾患領域における基盤的調査研究（分担）研究報告書

難病医療ネットワーク事業
（難病医療提供体制整備事業）の実態

～都道府県アンケートより 5 年後の追跡調査～

研究分担者：磯部紀子（九州大学大学院医学研究院神経内科学分野・教授）

研究協力者：松瀬大（九州大学大学院医学研究院神経内科学分野）

原田幸子（福岡県難病医療連絡協議会）

岩木三保（国際医療福祉大学福岡看護学部）

齋藤 聖子（福岡県難病医療連絡協議会）

研究要旨

難病法施行後の難病医療ネットワーク事業の実態を明らかにし、近年の傾向や問題点について検討するため、47 都道府県庁の難病担当部局課係を対象とした、重症難病患者入院施設確保事業および難病医療提供体制整備事業に関するアンケート調査を行い、現状の把握を行った。また、2016 年の調査と比較し、5 年間の間に難病診療連携コーディネーター（以下難病 Co）配置状況の改善や、依然持続する課題について明らかにした。

A. 研究目的

平成 27 年に難病法が施行され、難病相談・支援センター事業は、法律の上で、療養環境整備事業の一つと位置付けられた。平成 30 年 4 月、難病特別対策事業実施要綱が一部改正されることになり、その中で「新たな難病の医療提供体制の構築及び推進」として、拠点病院に難病診療連携コーディネーター（以下難病 Co）・難病診療カウンセラーを設置し、診断や診療、療養その他の難病医療提供を担うことが示されている。

本調査では、難病法施行後の重症難病患者入院施設確保事業および難病医療提供体制整備事業（以下、難病医療ネットワーク事業）の実態を明らかにし、また 2016 年の調査と比較し、5 年間の間での難病医療事業の変化や、近年の問題点について検討することを目的とした。

B. 研究方法

47 都道府県庁の難病担当部局課係を対象とし、郵送式質問紙調査を行った。難病医療ネットワーク事業と難病相談支援センター事業について、正式事業名、事業の運営主体・運営場所、事業内容、事業費予算、難病の配置状況、両事業の連携実態について調査を行った。調査項目は 2016 年の前回調査と同様の内容とし、前回との比較も行った。調査の趣旨は、趣意書にて説明した。

C. 研究結果

47 都道府県庁の難病担当部局課係を対象とし、郵送式質問紙調査を行った。難病医療ネットワーク事業と難病相談支援センター事業について、正式事業名、事業の運営主体・運営場所、事業内容、事業費予算、難病

の配置状況、両事業の連携実態について調査を行った。調査項目は2016年の前回調査と同様の内容とし、前回との比較も行った。調査の趣旨は、趣意書にて説明した。

47都道府県のうち42都道府県、89%より回答を得た。実施している事業内容で最も実施率が高かったのは、医療・療養上の各種相談への対応で、2016年も同様の傾向であった。その他難病相談支援センターや保健所との連携、レスパイト入院事業の割合が高かったのも、前回と同様であった。5年前と比べて極端に増えた項目はなかったが、長期入院先の紹介について、実施と回答した自治体数は減った。実施項目は多岐に亘っていた。難病Coは、2016年で42都道県に配置されており、配置率は89%であったが、今回の調査では95%の配置が確認された。単独配置が最も多いものの、複数人配置の割合が24%から50%へ増加していた。難病Coの配置場所は、2016年で大学病院が50%と最多であったが、割合がさらに増えて71%となっていた。難病Coが所有している資格については、看護師が最多で半分弱を占める傾向は同じであったが、5年前に比べ、社会福祉士の割合が増加した。医師が難病Co業務を行っている自治体も少数あった。勤務形態は、常勤率は44%から54%と増加したが、少なからず兼務と非常勤の勤務体系がみられる傾向は続いていた。難病医療ネットワーク事業の課題として圧倒的に多かった回答は、マンパワーであり、前回から割合としては減少しているものの、依然最多であった。研修などの学習の機会や雇用条件などの回答も一定数見られた。

D. 考察

2016年と比較し、難病Coが複数人配置されている割合や、常勤の割合が増加しており、人的配置に関しては5年前と比較し充実してきていると考えられた。課題としてマンパワーを挙げた割合は前回よりやや減少したものの、依然課題として挙げられた項目としては最多であった。設置場所として大学病院が増加していることなどは、拠点病院への設置が進められた影響と考えられた。自由記述も含めると、教育の機会を求める声が多く、実践能力を高めるための研修の機会を設ける必要性が認識された。

E. 結論

今回都道府県窓口に対する調査で、全国の事業進捗を把握した。難病Coの配置や、難病医療ネットワーク事業の人員は5年前の調査と比較して充実していたが、依然としてマンパワー不足が問題となっていた。今後も研修の機会を作り、実践能力向上を図る必要があると思われた。今後難病Co、多職種への実務レベルの実態調査が望まれる引き続き調査を継続し、全都道府県からの情報を元に解析を進める予定である。

G. 研究発表

原著
なし

書籍
なし

学会発表

1) 原田幸子、野正佳余、中井三智子、関本聖子、岩木三保、川田明広、下畑享良、

全国の難病医療に携わるコーディネーター
のメーリングリストの活用状況と課題 ～
これまでの運用を通して～. 第9回難病医
療ネットワーク学会学術集会 2021年11
月 (Web開催)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

図1 難病医療ネットワーク事業 実施項目

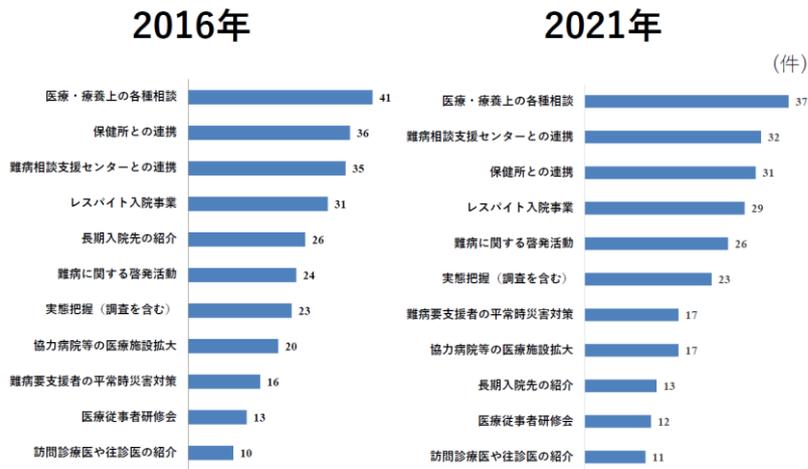


図2 難病Coの配置状況

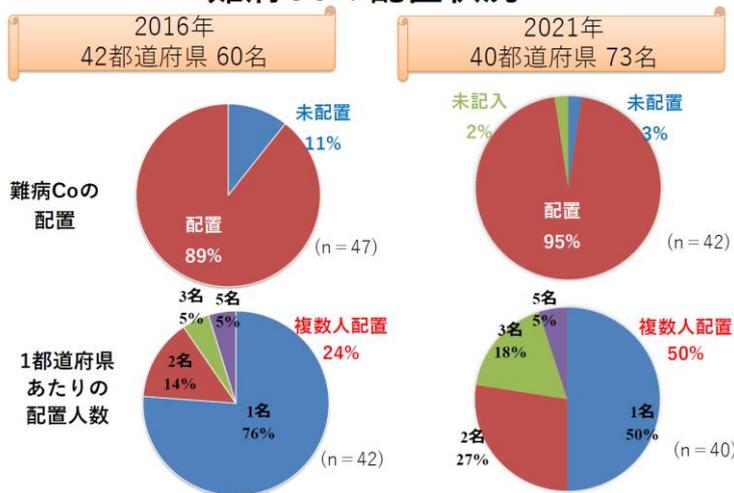


図3 難病Coの配置場所

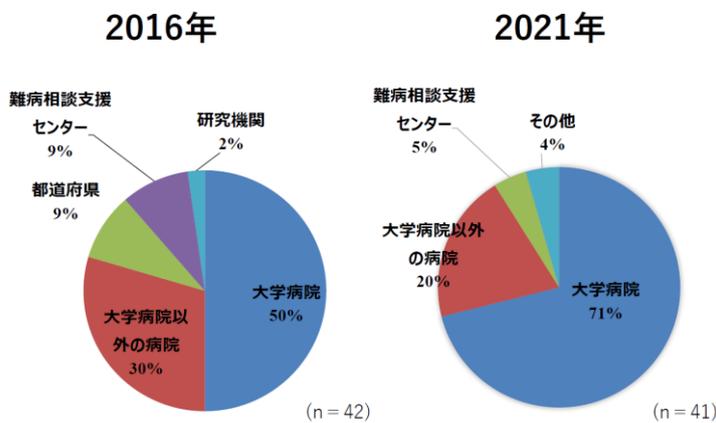


図4

難病Coの所有資格

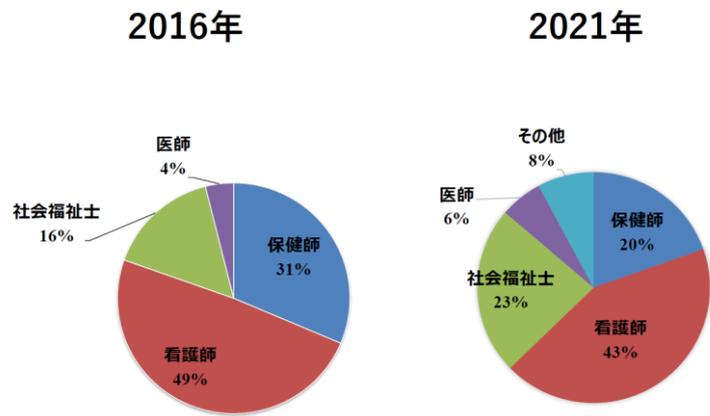


図5

難病Coの勤務形態

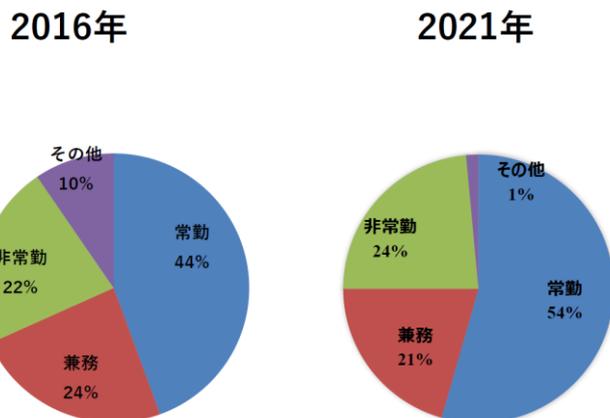
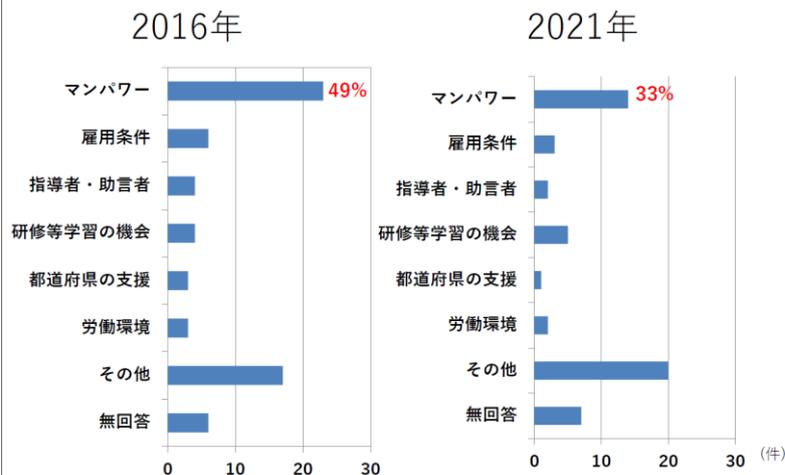


図6

難病医療ネットワーク事業の課題 (複数回答)



厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)
神経変性疾患領域における調査研究班 (分担)研究報告書

紀伊 ALS/PDC レジストリ構築と自然史の解析

研究分担者 小久保康昌

研究協力者 森本 悟¹、佐々木良元²、紀平為子³、吉田宗平³、葛原茂樹⁴

三重大学大学院地域イノベーション学研究科

1. 慶應義塾大学医学部生理学教室、2. 桑名市総合医療センター脳神経内科、3. 関西医療科学大学、4. 鈴鹿医療科学大学

研究要旨

〔目的〕 紀伊 ALS/PDC の臨床情報の収集と生体試料収集(JALPAC)を進め、レジストリを構築することで自然史を明らかにする。

〔方法〕 ① レジストリの進捗状況と自然史の解析、② 診療情報と生体試料収集、③ Immigrant の初剖検例、について報告する。

〔結果および考察〕 ① レジストリ進捗状況：難病プラットフォームへの登録に向けた患者データベースの整理を行うとともに、自然史の解析を開始した。

② 診療情報と生体試料の収集：既登録症例の追跡調査に加えて4例の新規患者について臨床情報の登録を行った。生体試料の収集(JALPAC)の新規登録はなかった。剖検例はなかった。SIMOAによる血液バイオマーカー解析、腸内細菌解析、proteomics解析、prion活性解析等に向けたサンプル収集に加えて、新たに脳内蓄積蛋白質の cryo 電顕解析に向けた準備を行った。

③ 剖検で確定した父娘の immigrant 例に関する論文を報告した。

④ コロナ禍の影響で現地患者検診は行えなかった。

〔結論〕 紀伊 ALS/PDC についてレジストリと自然史解析の進捗状況、診療情報と生体試料の収集、Immigrant の初剖検例に関する新知見について報告した。

A. 研究目的

紀伊 ALS/PDC の臨床情報の収集と生体試料収集(JALPAC)を進め、自然史を明らかにすることを目的に、

- ① レジストリの進捗状況と自然史の解析、
- ② 診療情報と生体試料収集、
- ③ Immigrant の初剖検例について報告する。

B. 研究方法

① レジストリの進捗状況と自然史の解析疫学調査として患者数を含めた実態把握および自然史の解明を目的にレジストリを構築している。診断基準で possible 以上の症例を対象に、以下の項目を登録する。

基準項目：年齢、性別、発症年月、死亡年月、臨床病型、初発症状、左右差、合併症、治療状況

過去例：重症度分類、Yahr、MMSE

現在例：運動機能（Yahr、重症度）、高次機能（MMSE, FAB, MoCA-J）、運動ニューロン症状、パーキンソン症状、認知症の経過

神経画像（MRI, PET SPECT, MIBG, DAT）

JALPAC：血漿、髄液

東京大学：遺伝子バンク

② 診療情報と生体試料の収集

新規患者の臨床情報および生体試料の収集を行った。

④ Immigrant の初剖検例

剖検で確定した父娘の immigrant 例に関する論文を報告した。

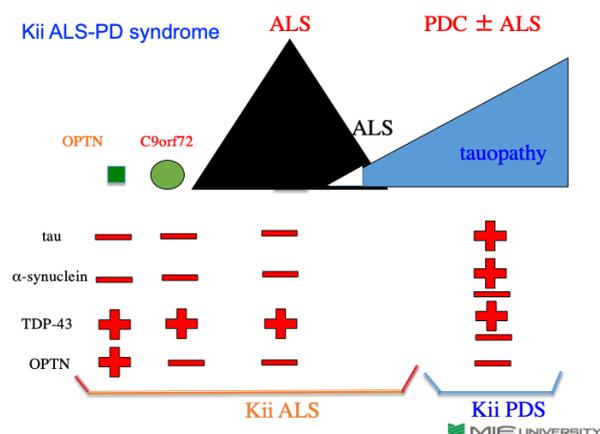
（倫理面への配慮）

本研究の基盤となっている臨床研究は、三重大学医学部附属病院倫理委員会で承認を得ている。

C. 研究結果

① レジストリの進捗状況と自然史の解析

現在、過去例：240 例、現在例：60 例のデータを整備している。



1) 家族歴：68.7%

2) 病型：ALS type（ALS-D 含む）、PDC type（P

主体）の 2 型。発症年 1990 年代 ALS(16 例):PDC(37 例) 1:2.3、2000 年代 ALS type (14 例):PDC type (24 例) 1:1.7、2010 年代 ALS type (9 例):PDC type (16 例) 1:1.7。

3) 性別：1870-1909 生まれ 男女 (35:24) 1.46:1、1910-1960 年代生まれ 男女 (94:86) 1.08:1

4) 平均発症年齢：1870-1909 生まれ 54.6 歳、1910-1960 年代生まれ 62.3 歳

5) 平均死亡年齢：1870-1909 生まれ 57.0 歳、1910-1960 年代生まれ 67.9 歳

6) 平均罹病期間：1870-1909 生まれ 2.4 年、1910-1960 年代生まれ 5.6 年

7) 最少発症年齢：17 歳 ALS type（2 番目；34 歳 ALS type）最高発症年齢：84 歳 最直近発症生年：1967 年

8) 最長期生存例：ALS type 14 年間（呼吸器未使用）、PDC type 25 年間

9) 初発症状：MND:P:D=1:1:1

10) 臨床経過：支持歩行（平均 4.77 年）車椅子（平均 6.06 年）寝たきり（平均 6.17 年）

11) 死因：肺炎 34%、呼吸不全 33%、窒息 11%、食事摂取不良 5%、その他 17%

② 診療情報と生体試料の収集

既登録症例の追跡調査に加えて 4 例の新規患者について臨床情報の登録を行った。生体試料の収集（JALPAC）の新規登録はなかった。剖検例はなかった。SIMOA による血液バイオマーカー解析、腸内細菌解析、proteomics 解析、prion 活性解析等に向けたサンプル収集に加えて、新たに脳内蓄積蛋白質の cryo 電顕解析に向けた準備を行った。

③ Immigrant の初剖検例

県外から移住し ALS を発症した父娘例について、剖検検索し得た娘の病理像について報告した。

D. 考察

① レジストリの進捗状況と自然史の解析

難病プラットフォームへの登録に向けた患者データベース整理を行うとともに、自然史の解析を開始した。

病型は、1990年までは登録がほぼALS例のためそれ以降について解析した。2000年代以降、病型の比率は変わっていない。性別では、男性優位から男女同率へ、平均発症年齢と平均死亡年齢の高齢化、平均罹病期間の延長を認めた。最少発症年齢は17歳で、この症例は例外的に若年発症で次の若年発症は34歳とともにALSであった。最長期生存は、PDC typeの25年間であった。その他、初発症状、臨床経過、死因について報告した。

② 診療情報と生体試料の収集

引き続き既登録症例の追跡調査と新規患者の臨床情報生体試料(JALPAC)、その他の生体試料を収集し、病態解明を進める。

③ Immigrantの初剖検例

紀伊半島外から移住して発症した初めての剖検例であり、ALS/PDCの発症に環境要因が大きく関与していることが示された。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

神経変性疾患領域における基盤的調査研究班

TOP	<p>本研究班は、脳脊髄系の原因不明の難病について疫学・臨床・原因解明・治療に取り組んでいます。</p> <p>【対象疾患】 進行性核上性麻痺・ハンチントン病・脊髄空洞症・有棘赤血球を伴う 舞蹈病筋萎縮性側索硬化症(ALS)、脊髄性筋萎縮症(SMA)、 球脊髄性筋萎縮症(SBMA)、原発性側索硬化症(PLS)、 パーキンソン病(PD)、進行性核上性麻痺(PSP)、 大脳皮質基底核変性症(CBD)、ハンチントン病(HD)、 有棘赤血球舞蹈病、脊髄空洞症、前頭側頭葉変性症(FILDL)、 Charcot-Marie-Tooth disease(筋CMT)、ジストニア、 Pantothenate kinase-associated neurodegeneration(PKAN)、 家族性認知症・パーキンソン症候群(紀伊ALS/PDC)</p>
研究代表者挨拶	
研究班員名簿	
研究班の歴史	
ワークショップ	
班会議	
班共同研究	
謝辞掲載について	
リンク	
新着情報	



神経変性疾患領域における調査研究班：

<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/>

紀伊 ALS/PDC 研究班

http://kii-als-pdc-project.com/research_project.html

E. 結論

紀伊 ALS/PDC レジストリの進捗状況と自然史解析、診療情報と生体試料の収集、Immigrantの初剖検例について報告した。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

1. Yasumasa Kokubo, Satoru Morimoto, Ryogen Sasaki, Masato Hasegawa, Hiroyuki Ishiura, Shoji Tsuji, Mari Yoshida, Naohisa Yamazoe, Mitsukazu Miyazaki, Shigeki Kuzuhara. An immigrant family with Kii Amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex. *Neurological Sciences* 2021 ; 43(2) : 1423-1425
2. 小久保康昌. 紀伊半島に多発するALSとALS-parkinsonism dementia complex. *脳神経内科* 2021; 95(4) : 489-495

2. 学会発表

なし

H.知的所有権の取得状況(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

NDBサンプリングデータを用いたパーキンソン病治療の解析

研究要旨：パーキンソン病の処方状況について、NDBサンプリングデータを用いて年次推移を解析した。2019年10月を例にとると、パーキンソン病の傷病名がある入院患者のうち抗パーキンソン薬の処方があるのは診断されたもの75.5%であった。外来患者では、抗パーキンソン薬の中分類では、抗コリン薬（34.0%）、レボドパ含有製剤（27.2%）、ドパミン受容体刺激薬（16.0%）が多かった。年齢群別に抗パーキンソン薬の処方状況を解析すると、75歳以上のほうが正規薬の割合、抗パーキンソン薬の同時処方ともに多かった。10種類以上の抗パーキンソン薬を処方されている人は75歳未満の方が多かった。

A. 研究目的

2015年に「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病新法）が施行され、パーキンソン病を含む110の指定難病（2021年現在330疾患に拡大）に対する難病医療費助成制度が始まった。新難病法施行以前、特定疾患治療研究事業として行われていたパーキンソン病の処方がどのように推移するかレセプトデータにて明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

2011年4月から2019年10月まで年2回（4月と10月診療分）の医科レセプトの10%と調剤レセプトの1%を含む約NDBサンプリングデータを入力し、各月のデータセットから傷病名としてパーキンソン病（3320002,8843950,8843951,8843952,8843953,8843954）の記載がある症例IDを抽出した。各月毎のパーキンソン病の傷病名がある人のうち、抗パーキンソン薬204種（医薬品コードで9の中分類を定義）の処方数を、入院・外来別に集計した。処方はいずれも同月の最初の1回のみカウントした。75歳未満と75歳以上に分け、正規薬とジェネリック薬、抗パーキンソン薬の同時処方数について解析した。

統計解析ソフトSASを用いてパーキンソン症例の切り出し、カテゴリカル変数は χ^2 検定、連続変数は両側t検定を有意水準0.005にて行った。

（倫理面への配慮）

NDBサンプリングデータは匿名化されており倫理審査の対象外である。

C. 研究結果

1. パーキンソン病入院患者における抗パーキンソン薬の処方状況

2019年10月の入院データでは、パーキンソン病と診断された人は75歳以上2,997人（76.9%、男性37.5%、女性62.5%）、75歳未満902人（23.1%、男性50.8%、女性49.2%）であった（Table 1）。そのうち、Table 2に示すように抗パーキンソン薬を薬効別に9の中分類に分類すると、いずれかの処方があったものは診断されたもの75.5%であった。レボドパ含有製剤（45.4%）、ドパミン受容体刺激薬（21.7%）、COMT阻害薬（5.4%）の順に処方数が多かった。

2. パーキンソン病外来患者における抗パーキンソン薬の処方状況

同月の外来データでは、75歳以上4,288人（39.0%、3,135(46.7) 1,631(38.0)男性38.0%、女性62.0%）、75歳未満6,714人（61.0%、男性46.7%、女性53.3%）であった。抗パーキンソン薬の中分類では、抗コリン薬（34.0%）、レボドパ含有製剤（27.2%）、ドパミン受容体刺激薬（16.0%）が多かった（Table 3）。

3. 抗パーキンソン薬の同時処方種類

Fig 1に年齢群別に抗パーキンソン薬の同時処方種類を示す。75歳以上のほうが正規薬の割合、抗パーキンソン薬の同時処方ともに多かった。10種類以上の抗パーキンソン薬を処方されている人は75歳未満の方が多かった。

D. 考察

サンプリングデータは、月別の集計しか行えない、ハッシュ関数で表された個人IDは追跡データとして使えない、高額医療、希少疾患はマスキングされている、などの限界がある。

E. 結論

わが国のNDBサンプリングデータを用いて外来の抗パーキンソン薬処方についての年次推移を後期高齢者とそれ以外で初めて明らかにした。入院で最も処方されていたレボドパ含有製剤は75歳以上の処方人数は横ばいだが、75歳未満の処方人数は約10倍に増加したなど高齢者の処方実態が明らかとなった。高齢化社会が加速することによりパーキンソン病の医療費、介護給付について医療ビッグデータを活用してさらなる解析が必要と考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況該当なし

Table 1 パーキンソン病 入院の治療状況 (2019年10月) (n (%))

	75歳未満(n=902)	75歳以上(n=2,997)	p値
性別 男	458(50.8)	1,124(37.5)	<0.001
傷病名 パーキンソン病	808(89.6)	2,655(88.6)	0.534
パーキンソン病 Yahr1-3	26(2.9)	84(2.8)	
パーキンソン病 Yahr4	30(3.3)	84(2.8)	
パーキンソン病 Yahr5	38(4.2)	174(5.8)	
抗パーキンソン薬処方数	930	2012	
レボドパ含有製剤	361(38.8)	974(48.4)	<0.001
ドパミンアゴニスト	192(20.7)	447(22.2)	
MAO-B 阻害薬	37(4.0)	78(3.9)	
COMT 阻害薬	59(6.3)	100(5.0)	
抗コリン薬	85(9.1)	51(2.5)	
ドパミン遊離促進薬	46(5.0)	92(4.6)	
ノルアドレナリン前駆物質	50(5.4)	97(4.8)	
レボドパ賦活薬	59(6.3)	99(4.9)	
アデノシン A2A 受容体拮抗薬	41(4.4)	74(3.7)	
抗パーキンソン薬同時処方 1種類	180(43.2)	500(48.8)	<0.001
2種類	105(25.2)	247(24.1)	
3種類	57(13.7)	162(15.8)	
4種類	36(8.6)	72(7.0)	
5種類	19(4.6)	28(2.7)	
6種類<=	20(4.8)	16(1.6)	
病老区分 精神 (精神病棟)	197(10.1)	209(10.8)	<0.001
結核 (結核病棟)	*	*	
療養 (療養病棟)	246(12.7)	1,287(66.2)	
転帰区分 軽快・不変	884(22.7)	2,894(74.2)	0.004
死亡	11(0.3)	91(2.3)	
中止 (転医)	*	*	

Table 2 抗パーキンソン薬の9分類

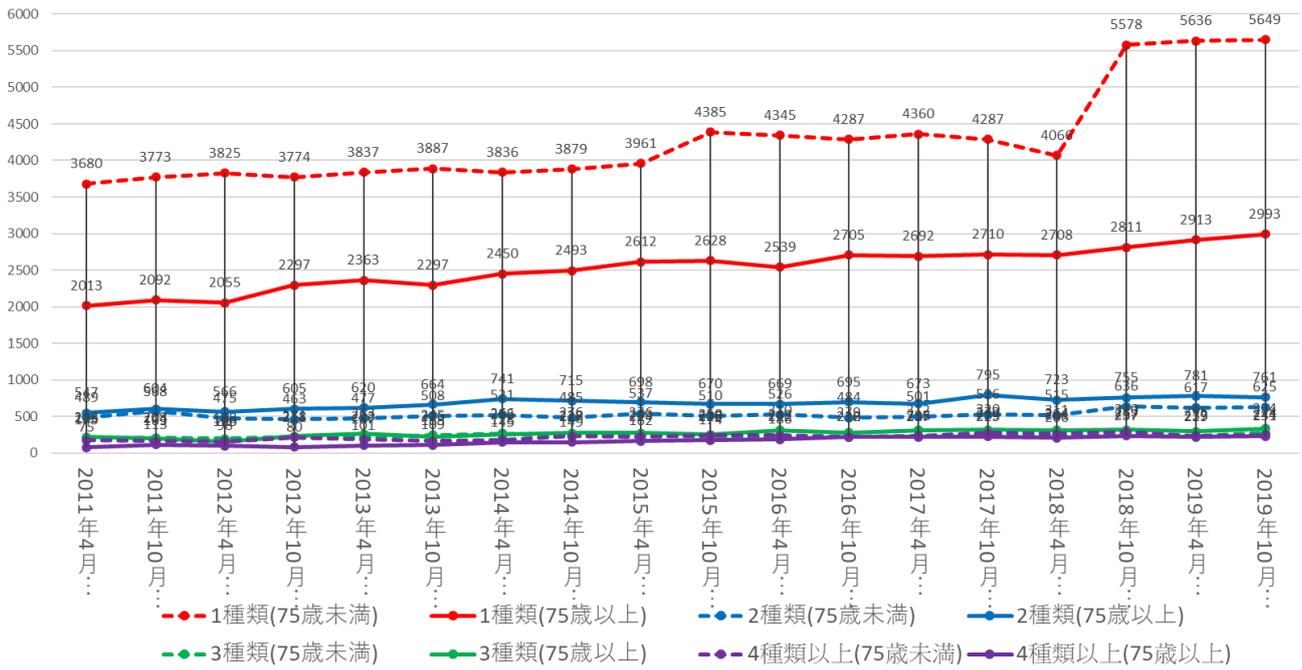
抗パーキンソン薬9分類		正規品薬剤名	ジェネリック薬剤名
1	レボドパ含有製剤	ドパストン散、メネシット配合錠、スタレボ配合錠、他	ドパコール配合錠、カルコーパ配合錠、パーキストン配合錠、他
2	ドパミンアゴニスト	ペルマックス錠、カバサル錠、ハルロピテープ、他	ペルゴリド錠、カベルゴリン錠、プラミペキソール塩酸塩錠、他
3	MAO-B 阻害薬	エフピーOD錠、アジレクト錠、エクフィナ錠	セレギリン塩酸塩錠
4	COMT 阻害薬	コムタン錠、オンジェンティス錠	エンタカポン錠
5	抗コリン薬	アーテン錠、アキネトン錠、トリモール錠、他	トリヘキシフェニジル塩酸塩錠、ビペリデン塩酸塩錠、他
6	ドパミン遊離促進薬	シンメトレル錠、シンメトレル細粒、他	アマンタジン塩酸塩錠、アマンタジン塩酸塩細粒
7	ノルアドレナリン前駆物質	ドプス細粒、ドプスOD錠	ドロキシドパカプセル
8	レボドパ賦活薬	トレリーフOD錠	ゾニサミド散、ゾニサミド錠
9	アデノシン A2A 受容体拮抗薬	ノウリアスト錠	-

Table 3 パーキンソン病外来治療状況 (2019年10月) (n(%))

	75歳未満(n=6,714)	75歳以上(n=4,288)	p値
性別 男	3135(46.7)	1631(38.0)	<0.001
抗パーキンソン病薬処方数	8,774	6,572	
レボドパ含有製剤	1,308(14.9)	2,867(43.6)	<0.001
ドパミンアゴニスト	1,290(14.7)	1,171(17.8)	
MAO-B阻害薬	306(3.5)	283(4.3)	
COMT阻害薬	98(1.1)	151(2.3)	
抗コリン薬	4,608(52.5)	613(9.3)	
ドパミン遊離促進薬	350(4.0)	586(8.9)	
ノルアドレナリン前駆物質	246(2.8)	362(5.5)	
レボドパ賦活薬	423(4.8)	368(5.6)	
アデノシン A2A受容体拮抗薬	145(1.7)	171(2.6)	
抗パーキンソン薬同時処方 1種類	5,599(83.4)	2,969(69.2)	<0.001
2種類	604(9.0)	755(17.6)	
3種類	268(4.0)	335(7.8)	
4種類	128(1.9)	121(2.8)	
5種類	67(1.0)	61(1.4)	
6種類	30(0.5)	33(0.8)	
7種類	18(0.3)	14(0.3)	

Figure 1

抗パーキンソン薬の同時処方種類



脊髄性筋萎縮症の治療における有効性評価の検討

研究分担者 齋藤加代子
東京女子医科大学 ゲノム診療科・特任教授

研究要旨（10～12 ポイント程度）400 字程度

脊髄性筋萎縮症（spinal muscular atrophy：SMA）は、脊髄前角細胞の変性により体幹・四肢近位部優位に進行性の筋萎縮・筋力低下を示す遺伝性疾患である。新たな治療法の普及を背景として、治療有効性評価が重要となっている。我々は、IFC（imaging flowcytometry）による SMN 蛋白測定系を開発（国内出願特許登録済：特許第 6115979 号）（Otsuki et al. 2018）した。SMA の治療有効性評価法として、運動機能評価、日常生活動作関連の自立性レベル尺度、生理学的検査、血液生化学的検査及びバイオマーカーとして機能的 SMN 蛋白を有する細胞の比率を検討した。

研究協力者

加藤環¹、大月典子¹、浦野真理¹、横村守¹、志真奈緒子²、鈴木隼人²、加島広太²、塩谷萌華²、若林秀隆²、

1 東京女子医科大学 ゲノム診療科

2 東京女子医科大学 リハビリテーション科

A.研究目的

脊髄性筋萎縮症(SMA)の根本治療として 2017 年にアンチセンス核酸の脳脊髄腔内投与薬、2020 年に遺伝子治療、2021 年に低分子治療薬が承認・製造販売された。治療の選択肢が広がっていることを背景として、患者個人個人に最適な治療法を検討したり、治療の変更の検討をしたりする際の指標となるバイオマーカーとしての治療有効性評価法が必要である。そのため、治療有効性評価法を確立することを目的とする。

B.研究方法

2021 年に承認・製造販売されたリスジプラム内服開始前、1 か月後、2 か月後、5 か月後以降 3 か月毎に以下に記載する項目を治療有効性評価法として検討した。

1 運動機能評価

- 1) CHOP-INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders)
- 2) HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded)
- 3) 6MW (6 minutes walk)
- 4) HINE-2 (Hammersmith Infant Neurological

Examination Section 2)

5)RULM (Revised Upper Limb Module)

2 日常生活動作関連の自立性レベル尺度 (SMAIS: SMA Independent) 介護者評価、自身評価

3 生理学的検査

- 1) 呼吸機能 (%VC)
- 2) CMAP (compound muscle action potential) ulnar (上肢)
- 3) CMAP peroneal (下肢)

4 血液生化学検査

- 1) CK (Creatine kinase)
- 2) Creatinine クレアチニン
- 3) Aldolase アルドラーゼ

5 IFC による SMN 蛋白 spot 陽性細胞率

C.研究結果

東京女子医科大学ゲノム診療科に通院中、リスジプラム内服を開始した 28 症例（2022 年 3 月 24 日時点）から IFC による SMN 蛋白測定に関する研究「脊髄性筋萎縮症患者における SMN 蛋白の変動の検討」に同意を得た。2022 年 3 月 8 日時点で 6 症例が投与 5 ヶ月を経過している（図 1,2）。全例、自覚症状の改善を認めていた。運動機能評価は、症例 1 (CHOP-INTEND)、3 (RULM)、6 (RULM) において 2 点以上の改善を認めていた。SMAIS では呼吸機能 (%VC) は有意な変化を認めなかったが、CMAP は症例 3, 4, 6 において下肢 (peroneal)、上肢 (ulnar) とともに改善していた。症例 6 に関しては、peroneal が投与 2 か月まで測定感度以下であったが、投与 5 ヶ月で初めて波形が出現した。

IFC による SMN 蛋白 spot 陽性細胞率は、症例 3, 4 のように元々20%以上であった症例では変化は認めなかったが、その他症例 1, 2, 5, 6 では、投与により上昇を認めていた。



図1 リズジプラム投与後5カ月を経過した6症例における有効性評価の経過

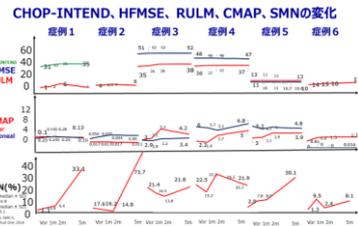


図2 6症例における運動機能評価, CMAP, SMN蛋白の経過

血液生化学検査では、CK 値は増加した症例も減少した症例も認められた。一方、アルドラーゼ、クレアチニンは症例6を除き増加していた。(図3)

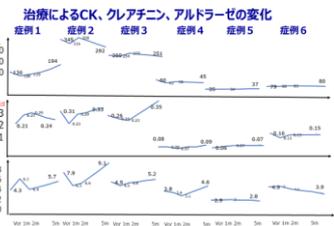


図3 6症例における血液生化学検査の経過

D. 考察

実臨床において、リズジプラム内服開始前、1か月後、2か月後、5か月後における治療有効性評価法を検討した。5カ月に達した6症例全例が有効性を自覚していた。

血液生化学検査では骨格筋関連の蛋白を指標とした。5症例においてクレアチニン、アルドラーゼが増加しており、SMAにおけるクレアチニン値のバイオマーカーとしての報告(Alves CRR, et al. Neurology 2020)と矛盾がなかった。IFCによるSMN蛋白spot陽性細胞率は、治療開始前から20%以上の高値を示した2症例では変化に乏しかった一方で、治療開始前が20%以下の4症例全例で増加を認めた。治療開始前が20%以下の場合、治療有効性評価法として感度が高い可能性があるが、元来20%以上の場合には、他の治療有効性評価法が必要な可能性がある。運動機能評価での改善は3症例で、CMAPでの改善も3症例で認められた。運動機能評価、CMAPは治療有効性評価法として一定の感度を認めるが、自覚での改善をすべては数値化出来ない症例も存在した。血清クレアチニンとアルドラーゼ値は、投与前と投与5か月後と比較すると上昇している症例が多く、筋肉量の改善を反映している可能性がある。呼吸機能検査、SMAIS、CK値は、治療有効性評価法として5カ月の評価期間内では有用性を示せていない。

E. 結論

SMA の治療有効性評価法として、運動機能評価、CMAP の改善があれば大きな変化と考えられるが、感度は高くない可能性がある。IFC による SMN 蛋白 spot 陽性細胞率は元来高値な一部の症例を除いて有用であった。

F. 研究発表

論文発表

- 1) Ito M, Yamauchi A, Urano M, Kato T, Matsuo M, Nakashima K, & Saito K. Epidemiological investigation of spinal muscular atrophy in Japan. *Brain Dev.*2022; 44(1), 2-16.
- 2) Kato T, Urano M, Matsuo M, Saito K. An Overview of the Clinical Characteristics of Japanese Patients with Spinal Muscular Atrophy: Data from SMART Consortium. *TWMUJ.* 2021; 5, 93-102
- 3) Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, Nascimento A, Oskoui M, Saito K, Vuillerot C, Baranello G, Boespflug-Tanguy O, Goemans N, Kirschner J, Kostera-Pruszczyk A, Servais L, Gerber M, Gorni K, Khwaja O, Kletzl H, Scalco RS, Staunton H, Yeung WY, Martin C, Fontoura P, Day JW, SUNFISH Study Group. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2022;21(1):42-52.
- 4) Kichula EA, Proud CM, Farrar MA, Kwon JM, Saito K, Desguerre I, McMillan HJ. Expert recommendations and clinical considerations in the use of onasemnogene abeparvovec gene therapy for spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve.* 2021 Oct;64(4):413-427
- 5) Kimizu T, Ida S, Okamoto K, Awano H, Niba ETE, Wijaya YOS, Okazaki S, Shimomura H, Lee T, Tominaga K, Nabatame S, Saito T, Hamazaki T, Sakai N, Saito K, Shintaku H, Nozu K, Takeshima Y, Iijima K, Nishio H, Shinohara M. Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis, Incidence, and Newborn Screening in Japan. *Int J Neonatal Screen.* 2021 Jul 20;7(3):45.
- 6) Wijaya YOS, Ar Rohmah M, Niba ETE, Morisada N, Noguchi Y, Hidaka Y, Ozasa S, Inoue T, Shimazu T, Takahashi Y, Tozawa T, Chiyonobu T, Inoue T, Shiroshita T, Yokoyama A, Okamoto K, Awano H, Takeshima Y, Saito T, Saito K, Nishio H, Shinohara M. Phenotypes of SMA patients retaining SMN1 with intragenic mutation. *Brain Dev.* 2021 Aug;43(7):745-758.
- 7) Finkel RS, Day JW, De Vivo DC, Kirschner J, Mercuri E, Muntoni F, Shieh PB, Tizzano E, Desguerre I, Quijano-Roy S, Saito K, Droege M, Dabbous O, Khan F, Renault L, Anderson FA,

Servais L. RESTORE: A Prospective Multinational Registry of Patients with Genetically Confirmed Spinal Muscular Atrophy - Rationale and Study Design. *J Neuromuscul Dis.* 2020; 7(2),145-152

- 8) Hosokawa S, Kubo Y, Arakawa R, Takashima H, Saito K. Analysis of spinal muscular atrophy-like patients by targeted resequencing. *Brain Dev.* 2020;42(2):148-156.
- 9) 齋藤加代子. 【周産期の薬】 新生児編 疾患に対する薬剤の選び方・使い方・注意点 脳神経系疾患 脊髄性筋萎縮症治療薬.周産期医学.2020,50 巻増刊 p.578-582
- 10) 齋藤加代子,加藤環,松尾真理.今後導入が予定・期待される新生児スクリーニング 脊髄性筋萎縮症.周産期医学.2021,51(2) p.260-263

学会発表

- 1) 加藤環,横村守,大澤裕,松尾憲典,久保祐二,本間泰平,齋藤加代子. SMN 遺伝子領域のゲノム解析による SMA 患者の遺伝子型と表現型の研究. 2021.10.14,横浜
- 2) 横村守,加藤環,久保祐二,浦野真理,齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症の遺伝型、表現型に関する検討. 2020.11.18,名古屋
- 3) 齋藤加代子. From the Principal Investigator's Perspective-Focusing on Clinical Trials in Spinal Muscular Atrophy. 第23回 DIA クリニカル データ マネジメント・ワークショップ.2020.2.5, 東京
- 4) 齋藤加代子. 医薬品開発における患者・家族との協力の重要性について-治験責任医師の立場から-第17回 DIA 日本年会.シンポジウム「臨床試験のデザインと実施におけるペイシエント・エンゲージメント・イニシアチブのインパクト」2020.11.9.東京

G. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

- 1.特許取得 特許出願
出願番号：2021-040682
本学番号：TW0347
シスメックス株式会社番号：PTM-16816
出願年月日：2021年3月12日
権特許出願人：学校法人東京女子医科大学、シスメックス株式会社
発明人：齋藤加代子、大月典子、前川貴則
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（分担）研究報告書

大脳皮質基底核症候群（CBS）における4R-tauopathyを示唆する所見および4R-tauopathyの診断基準の検証に関する研究

研究分担者 下畑 享良：岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野 教授

研究要旨：大脳皮質基底核症候群（CBS）における4R-tauopathyを示唆する所見および4R-tauopathyの診断基準の感度、特異度を明らかにした。

下畑 享良：岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野 教授

A. 研究目的

大脳皮質基底核症候群（CBS）における4R-tauopathyを示唆する所見および4R-tauopathyの診断基準(Respondek, 2019)の感度、特異度を明らかにする。

B. 研究方法

「MDS-PSP診断基準のCBS診断基準該当するもの、もしくは、Armstrong基準のCBS基準に該当するもの」をCBSと定義した。J-VAC study groupに登録されたCBD(32例)およびCBD mimics(32例)の計64例のうち、CBSに該当するCBD(12例)およびCBD mimics(19例)計31例を対象に、4R-tauopathyの診断基準の感度、特異度を算出する。

次に、4R-tauopathyとnon 4R-tauopathyで比較し、前者を示唆する所見の有無を明らかにするとともに、両群での主要症候出現までの期間の違いについて検討する。

（倫理面への配慮）

各施設において倫理審査を行った。

C. 研究結果

4R-tauopathyの診断基準の感度は、診察時で83%、全経過では100%であったが、特異度は、診察時で50%、全経過で25%と

低い。4R-tauopathyの症例では女性の割合が高く、non-4R-tauopathyでは男性の割合が高かった ($p=0.037$)。発症年齢、罹病期間、臨床症候および主要症候までの出現期間に差は認めなかった。

D. 考察

4R-tauopathyの症例は、診断基準を満たすようになり感度が高くなる一方、non-4R-tauopathyの症例も、経過の中で4R-tauopathyの診断基準を満たすようになるため、特異度が下がったものと考えた。

E. 結論

CBSにおける4R-tauopathyの診断基準の感度は診察時で83%、全経過では100%と高いが、特異度は診察時で50%、全経過では25%と低く、より特異度の高い診断基準を作成する必要がある。またCBSの背景病理が4R-tauopathyか否かを生前に予測する臨床症候を同定できなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（分担）研究報告書

パーキンソン病運動症状発症前 biomarker の特定に向けた RBD 前向きコホート研究：
J-PPMI

高橋 祐二

国立精神・神経医療研究センター・病院 特命副院長・脳神経内科診療部長

研究要旨 パーキンソン病運動症状発症前 biomarker の特定に向けた RBD 前向きコホート研究 J-PPMI を継続した。RBD コホート 104 例の前方視的研究を行い、6 年間で 12 例がシヌクレイノパチーを発症し、内 1 例は剖検を取得した。画像バイオマーカーの経時的变化を明らかにした。引き続き 87 例の前方視的研究を継続した。J-PPMI における臨床情報収集・臨床試料蓄積は順調に進捗した。

分担研究者 高橋祐二

国立精神・神経医療研究センター
特命副院長・脳神経内科診療部長

A. 研究目的

パーキンソン病の運動症状発症前の Biomarker を特定する。臨床症状評価・画像検査・心理検査のデータを前向きに収集する。臨床試料を蓄積して積極的に利活用する。網羅的遺伝子解析による疾患発症リスク遺伝子の探索を行う。

B. 研究方法

レム睡眠行動異常症(RBD)前向きコホート研究J-PPMI(The Japan Parkinson's Progression Marker Initiative)を継続する。RBDコホート104例の前方視的研究を行う。MDS-UPDRS、嗅覚検査(OSIT-J)、認知機能検査(MOCA-J)、心理検査(GDS-15、STAI、QUIP)、睡眠評価(Epworth sleep scale、RBD-SQ)、自律神経評価(SCOPA-AUT、OH)、画像検査(rsf-MRI、DAT-SPECT、MIBG心筋シンチ)を定期的に施行する。臨床試料(血液・尿・髄液)を定期的に収集する。シヌクレイノパチー(パーキンソン病、レヴィ小体型認知症、多系統萎縮症)の発症をエンドポイントとする。

(倫理面への配慮)

J-PPMIの研究計画について倫理申請を行い、倫理委員会による承認を得た。

C. 研究結果

2014年からの6年間で12例がシヌクレイノパチーを発症した。内訳は、パーキンソン病6例、レヴィ小体型認知症4例、多系統萎縮症1例、分類不能の認知症1例であった。レヴィ小体型認知症発症の1例は剖検を施行した。45例の全エクソーム解析を行った。画像バイオマーカーの経時的变化を明らかにした。利活用委員会・研究推進委員会の体制を確立し、臨床試料・情報の利活用体制を整備した。引き続き87例のRBDコホートの前方視的研究を継続した。

D. 考察

画像バイオマーカーの経時的分析により、RBDからシヌクレイノパチーへの疾患Trajectoryを解明できる可能性がある。

E. 結論

J-PPMIにおける臨床情報収集・臨床試料蓄積は順調に進捗している。今後は臨床試料・情報の積極的な利活用を進めていく。

F. 健康危険情報
なし。

G. 研究発表
なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

神経変性疾患領域における基盤的調査研究班
分担研究報告書

パーキンソン病および関連疾患における前駆症状について

研究分担者：氏 名 武田 篤¹⁾、馬場 徹¹⁾
所属 ¹⁾国立病院機構仙台西多賀病院脳神経内科

研究要旨

疾患修飾療法の開発とともにパーキンソン病(PD)の発症前診断の重要性が増している。現在 PD 発症前に出現する様々な症状が明らかになっているが、出現する時間経過や疾患特異性については未解明な点が多い。本研究では PD 発症前の様々な症状の出現時期・診断への有用性を明らかにしようとしている。運動障害や物忘れなどを主訴に当院外来を受診した患者を対象に、独自に作成した構造化インタビューを用い、様々な症状の出現時期を調査。決定木分析および ROC 解析によってレビー小体病の診断に有用な prodromal PD 症状の探索および診断への有用性を解析した。便秘はレビー小体病出現の 10 年以上前から認められていたが、この時点ではレビー小体病の診断には有用でなかった。2 年以上前には日中の過眠・便秘を伴いやすい傾向にあったが、診断への有用性は低かった。軽症幻覚は 2 年以内のレビー小体病出現に関連していた。軽症幻覚は問診でもとらえやすい症状であり、prodromal PD の早期発見に寄与する可能性が考えられた。今後、更に症例数を増やした検討を予定している。

A. 研究目的

疾患修飾療法の開発とともにパーキンソン病(PD)の発症前診断の重要性が増している。Movement disorders society から prodromal PD 診断基準が報告されているが、prodromal PD に特徴的な非運動症状が出現する時間経過や疾患特異性については未解明な点が多い。本研究では prodromal PD の様々な症状の出現時期・診断への有用性を明らかにしようとしている。

B. 研究方法

運動障害や物忘れなどを主訴に当院外来を受診した 72 名の患者を対象に、prodromal PD 診断基準に準拠するように独自に作成した構造化インタビューを用い、様々な症状の出現時期を調査。様々な症状の出現時期を”2 年前以内”・”5 年以内”・”10 年以内”・”10 年以上前”の 4 つに分類し、各年代における頻度を算出。決定木分析および ROC 解析によってレビー小体病の診断に有用な prodromal PD 症状の探索および診断への有用性を解析した。現在はさらに症例数を増やしてデータベースの構築を続けているところである。

(倫理面への配慮)

本研究は倫理委員会の審査済みである。

C. 研究結果

レビー小体病出現の 2 年前以内に出現し診断に有用な症状は軽症幻覚で、5 年前以内においても同様の傾向が認められた。レビー小体病出現の 10 年前以内に認められる症状としては他覚的記憶障害がないこと・便秘が挙げられたが診断への有用性は低かった。レビー小体病発症の 10 年以上前から認められる症状は便秘だったが、やはり診断には有用でなかった。

D. 考察

便秘はレビー小体病に先行する非運動症状として有名だが、それだけでは発症予測には寄与せず、レビー小体病の予測に有用な所見は軽症幻覚だけであった。

E. 結論

軽症幻覚は問診でもとらえやすい症状であり、prodromal PD の早期発見に寄与する可能性が考えられた。今後、より多数例の解析を予定している。

[参考文献]

- 1) Berg, D., R. B. Postuma, C. H. Adler (2015) MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord.*, 30(12):1600-11.
- 2) Noyce, A. J., A. J. Lees and A. Schrag. (2016) The prediagnostic phase of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 87(8):871-8.
- 3) Schrag A., S. S. Zhelev, S. Hotham, et al. (2019) Heterogeneity in progression of prodromal features in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 64:275-279.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

Saki Oshiro, Toru Baba, and Atsushi Takeda. *eNeurologicalSci.* 2021 Dec 9;25:100387. doi:

10.1016/j.ensci.2021.100387. eCollection 2021 Dec. Levodopa-carbidopa intestinal gel therapy may cause "Supra-ON freezing of gate" in patients with Parkinson's disease with diphasic dyskinesia

2.学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

Perry症候群の検討

研究分担者 坪井 義夫 福岡大学医学部・教授

研究要旨 Perry症候群（Perry病）診断基準作成後の新たな症例集積や、今回は特に長期経過および長期生存例について検討した。福岡1家系（FUK-1）の2症例で気管切開を伴う侵襲的人工呼吸器（TIV）導入による長期生存例（5年以上）が確認された。また、Perry症候群からPerry病への名称変更および診断基準について神経学会の承認を得た。海外からのPerry病の報告の増加や*DCTN1*バリエントを有するパーキンソニズムを来す症例の報告が散見され、Mayo Clinicなどと国際共同研究を行い、Perry病の疾患概念の拡大や診断基準の改訂を目指す。

研究の目的：

Perry 症候群（Perry 病）はパーキンソニズム、うつ、体重減少、中枢性呼吸障害（低換気）をきたす常染色体優性（顕性）遺伝の疾患で、1975年にカナダのPerryにより報告された。その後複数の臨床的に類似した家系が報告された。2009年に共同研究グループにより *DCTN1* が原因遺伝子として同定され、同年に病理学的には中脳黒質を含んだ脳幹、基底核を中心に神経細胞内に TDP-43 蛋白凝集体がみられることが判明した。これまで世界で 20 を超える家系が報告され、臨床症状は同一家系内でも時に表現型や経過が異なることが判明し、こられを踏まえて 2018 年我々が策定した国際診断基準作成によりこの疾患はうつ・アパシー、原因不明の体重減少、中枢性呼吸障害をきたすパーキンソン症候群であることを明らかにした。脳神経内科医のみならず広くこの疾患を啓蒙することで診断、治療のタイミングを逸しないようにすることが必要と考えられる。また疾患の重症度の策定を行い、診断基準の改訂および診療ガイドラインの策定をめざす。

研究方法：

本年度までに本邦に5家系存在することを明らかにした。5家系のうち緩徐に進行する大牟田家系を除き、罹病期間は約5年であり、長期経過および長期生存例の報告はなく、家系調査を行い、本邦のPerry病症例の長期経過および長期生存例の有無について検討した。

（倫理面への配慮）

研究実施時には、対象患者および患者家族に対して十分に説明を行い、理解を得た上で同意された患者にのみ本研究を実施する。本研究に対して同意を得る場合は人権保護の立場から慎重に検討する。

研究結果：

福岡 1 家系（FUK-1）の 2 症例で気管切開を伴う侵襲的人工呼吸器（TIV）導入による長期生存例（5年以上）が確認された。また、海外から Perry 病の報告の増加や *DCTN1* バリエントを有しパーキンソニズムを来す症例を確認した。

考察：

診断基準後に新たに蓄積された症例、家系あるいは今回の研究で検討された検査所見などから、診断基準の改定に向けて検討に入っている。症例の蓄積でこの疾患の臨床表現型の多様性も集積途中であり、疾患の啓蒙を行い新たな家系の発見につながる活動を継続する。

また、本年度は、Perry 症候群から Perry 病への名称変更および診断基準について神経学会の承認を得た。

結論：

海外からの Perry 病の報告の増加や *DCTN1* バリエントを有するパーキンソニズムを来す症例の報告が散見され、Perry 病の疾患概念の拡大や診断基準の改訂が必要である。

[参考文献]

Perry TL, et al. Arch Neurol. 1975
Tsuboi Y, et al. Neurology. 2002
Farrer MJ, et al. Nat Genet. 2009
Wider C, et al. Parkinsonism Relat Disord. 2009
Mishima T, et al. J Neuropathol Exp Neurol. 2017
Mishima T, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018

研究危険情報：

なし

研究発表

・論文発表

1. Deshimaru M, Kinoshita-Kawada M, Kubota K, Watanabe T, Tanaka Y, Hirano S, Ishidate F, Hiramoto M, Ishikawa M, Uehara Y, Okano H, Hirose S, Fujioka S, Iwasaki K, Yuasa-Kawada J, Mishima T, Tsuboi Y. *Int J Mol Sci.* 22 (8): 3985, 2021.

2. Deshimaru M, Mishima T, Watanabe T, Kubota K, Hosoi M, Kinoshita-Kawada M, Yuasa-Kawada J, Ikeda M, Mori M, Murata Y, Abe T, Enjoji M, Kiyonari H, Kodama S, Fujioka S, Iwasaki K, Tsuboi Y. *Neurosci Lett.* 764: 136234, 2021.

・学会発表

1. Behavioral defects in a Dctn1 G71A knock-in mouse model of Perry disease

三嶋崇靖、弟子丸眞実、池田茉偉子、河田真理子、河田純一、藤岡伸助、窪田香織、渡辺拓也、清成寛、岩崎克典、坪井義夫

第15回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres

知的財産権の出願・取得状況：

・特許取得

なし

・実用新案登録

なし

・その他

なし

緩徐進行性神経筋疾患における装着型サイボーグ HAL を使ったサイバニクス治療による歩行機能の改善について：有効性と安全性に関する多施設共同無作為化対照クロスオーバー試験（NCY-3001）結果の紹介及び長期効果と安全性についての考え方

研究分担者 中島孝 国立病院機構新潟病院 院長（脳神経内科）

研究要旨

HAL 医療用下肢タイプを使ったサイバニクス治療は神経筋 8 疾患に対して治験が行われ、歩行機能の改善に関する有効性と安全性が認められた。サイバニクス治療は神経可塑性を促し、HAL を脱いだ後に歩行改善が得られる。治験では短期の有効性と安全性が検証されたが、長期使用における使用頻度などの最適パラメータと疾患ごとの長期の有効性評価は治験では収集できなかった。実際の臨床において、研究者主導で EDC 化され、多施設で行う長期の観察研究は有用であり、企業の行う使用成績調査では得られない情報収集が可能であり、HAL 医療用下肢タイプに対して 2019 年から実施しており、本年度は合計症例登録数が 191 症例に達している。

A. 研究目的

神経筋疾患に対して有効で安全な運動療法は未確立で、overload, overexcitation による疾患悪化の議論 (Voet NB et al. Cochrane Database Syst Rev. 2013, Gianola S et al. PloS one 2013, Bartels B et al. Cochrane Database Syst Rev. 2019) がなされてきた。同時に、神経疾患、神経筋疾患領域では、核酸医薬、遺伝子治療などを含む原因療法だけでなく、運動再学習などを促進する運動療法を開発する必要があると考えられてきた。HAL 医療用下肢タイプ (CYBERDYNE 社製) は山海嘉之が独自のサイバニクス理論に基づき発明した機器で、interactive Biofeedback による運動学習、神経機能再生効果が想定された。この仮説を歩行運動機能において検証するために、運動単位の傷害される神経筋 8 疾患 (SMA, SBMA, ALS, CMT, 筋ジストロフィー、遠位型ミオパチー、先天性ミオパチー、封入体筋炎) を対象として、H24～H26 年度厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患実用化研究事業、「希少性難治性疾患—神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装型補助ロボット (HAL-HN01) に関する医師主導治験の実施研究」により治験が実施された (2013 年 3 月 6 日～2014 年 8 月 8 日)。その結果に基づき、医療機器製造販売承認 (2015 年)、健康保険適用 (2016 年、神経・筋 8 疾患) された。日本のデータを基に、米国 FDA も 2020 年 10 月に上記の神経筋 8 疾患に対して医療機器承認*をおこなった。審査報告書**において、使用成績調査の必要性が規定され、長期の疾患毎 10 症例以上のデータ収集、2 分間歩行テスト、QOL 評価、CK 値測定、過負荷に関係する有害事象収集などが定められ、製造販売企業により使用成績調査が行われた。本研究班と筋ジストロフィー松村

班の合同で研究者により長期データを収集している (JMA-IIA00433)。運動単位より上位の傷害による痙性対麻痺症に対しては、HTLV-1 関連脊髄症、遺伝性痙性対麻痺症等に対して FAS41 例に対する並行群間比較対照試験

(NCY-2001 試験、JMA-IIA00257) が行われ

(2014 年 9 月 18 日～2018 年 2 月 27 日)、現在適応拡大承認申請中である。

*

https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/k171909.pdf

**

https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2015/M20151216001/000331437_22700BZX00366_A100_2.pdf

B. 研究方法

NCY-3001 試験 (JMA-IIA00156) は神経筋 8 疾患患者の FAS 24 例に対して、2 分間歩行テスト (距離 m) の治療前からの変化率に関して、HAL+hoist を使った歩行運動療法 (HAL 治療) と hoist のみを使った歩行運動療法 (対照治療) の実施順序を変えた A 群、B 群における治療における差を独立した 2 群間の平均値の差の検定を行い、同時に carry-over, period effects を評価した。MMT を含む副次評価、HAL 使用に関する操作者の評価、安全性評価をいれた。使用成績調査 (JMA-IIA00301) は医療機器製造販売企業により 2016 年 8 月～2020 年 11 月に実施され、9 回を 1 クールとして 2 分間歩行テスト、クール前後の血清 CK 値、MMT、有害事象、EQ-5D-5L index、日本語版 DRS が評価された。

(倫理面への配慮)

薬機法および「人を対象とする医学系研究の倫理指針」に基づく。

C. D. 研究結果・考察

NCY-3001 試験の主要な結果は2分間歩行テスト、ケイデンス、total MMT scoreにおいて、HAL 治療が対照治療に比して有意な改善効果が認められた(Nakajima et al. Orphanet J Rare Dis (2021) 16:304 <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01928-9>)接触性の皮膚障害以外は通常の歩行運動療法と同程度の有害事象であり、いずれも速やかに改善した。使用成績調査は、20施設から229症例が収集され疾患毎の最小症例数は10例だった。結果の詳細は公表論文を待つ必要がある。結果の速報では短期の有効性評価は治験と完全に同様のデータであり、CKは有意に低下した。長期データも医学専門家が経験値から予想した通りだった。日本語版DRSだけでなくEQ-5D 5L index scoreの有意义的な改善を示した。

上記から、神経筋疾患8疾患に対する歩行運動療法としての有効性と安全性は、治験前の背景仮説に基づいて、overload, overexcitationを起こさない有効な歩行運動療法であると考えられる。

今後、SMAに対してはSMN-enhancing治療、SBMAに対してはLeuprorelinを使ったantiandrogen療法、ALSに対しても各種の原因治療、DMDに対してはexon skipping治療との複合療法が期待できる。

E. 結論

神経筋8疾患に対するHAL医療用下肢タイプによる歩行運動療法は短期の治験のみならず、長期の使用成績調査(詳細データの公表は今後)においても有効性と安全性が示された。今後さらに、疾患毎の特性、解剖学的メカニズム、分子メカニズムの解明をおこなうことで更に有効な治療と医薬品との複合療法に発展させることができる。

実際の臨床において、研究者主導でEDC化され、多施設で行う長期の観察研究は有用であり、企業の行う使用成績調査では得られない情報収集が可能であり、HAL医療用下肢タイプに対して2019年から実施している。2022年3月28日現在EDCに症例登録された合計症例数は191例症例であり、神経変性班の対象疾患群ではSMA11症例、SBMA25症例、ALS7症例、CMT5症例となっている。

F. 健康危険情報

特記すべきものなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1). Takashi Nakajima, Yoshiyuki Sankai, Shinjiro Takata, Yoko Kobayashi, Yoshihito Ando, Masanori Nakagawa, Toshio Saito, Kayoko Saito, Chiho

Ishida, Akira Tamaoka, Takako Saotome, Tetsuo Ikai, Hisako Endo, Kazuhiro Ishii, Mitsuya Morita, Takashi Maeno, Kiyonobu Komai, Tetsuhiko Ikeda, Yuka Ishikawa, Shinichiro Maeshima, Masashi Aoki, Michiya Ito, Tatsuya Mima, Toshihiko Miura, Jun Matsuda, Yumiko Kawaguchi, Tomohiro Hayashi, Masahiro Shingu, Hiroaki Kawamoto. Cybernetic treatment with wearable cyborg Hybrid Assistive Limb (HAL) improves ambulatory function in patients with slowly progressive rare neuromuscular diseases: a multicentre, randomised, controlled crossover trial for efficacy and safety (NCY-3001). Orphanet Journal of Rare Diseases. 16:304. 2021. July

<https://doi.org/10.1186/s13023-021-01928-9>

- 2). Nakajima T. (2021) Innovative Technology, Clinical Trials and the Subjective Evaluation of Patients: The Cyborg-type Robot HAL and the Treatment of Functional Regeneration in Patients with Rare Incurable Neuromuscular Diseases in Japan. In: Brucksch S., Sasaki K. (eds) Humans and Devices in Medical Contexts. Health, Technology and Society. Palgrave Macmillan, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-33-6280-2_11
- 3). 中島孝. 装着型サイボーグ HAL. MD Frontier-筋ジストロフィー診療の今を考える-. 2(1)19-25, 2022
2. 学会発表
- 1). 中島孝. 球脊髄性筋萎縮症に対する HAL (Hybrid Assistive Limb) の長期使用における観察研究. 第62回日本神経学会学術大会, 2021年5月20日, 京都. (ポスター発表)
- 2). Takashi Nakajima Cybernetic treatment with wearable cyborg Hybrid Assistive Limb (HAL) for motor neuron diseases (MND) including Amyotrophic lateral sclerosis (ALS). PACTALS 2021 NAGOYA. 2021年9月18日, オンライン. (口演)
- 3). Takashi Nakajima Patients' Subjective Evaluation: The Cyborg-type Robot HAL and the Treatment of Functional Regeneration in Patients with Rare Incurable Neuromuscular Diseases. 4S Annual Meeting. 2021年10月9

- 日.Toronto. オンライン. (口頭)
- 4). 緩徐進行性神経筋疾患における装着型サイボーグ HAL を使ったサイバニクス治療による歩行機能の改善について:有効性と安全性に関する多施設共同無作為化対照クロスオーバー試験 (NCY-3001) 結果の紹介及び長期効果と安全性についての考え方 令和3年度神経変性班班会議 2021年12月3日. オンライン. (口演)
 - 5). Takashi Nakajima Neurofeedback rehabilitation using robot-suits hybrid assistive limb (HAL) .SMArt talks. UK&ILELAND 12月7日. オンライン (口演)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経変性疾患領域における調査研究班（分担）研究報告書

神経有棘赤血球症に関する研究

研究分担者 中村 雅之
国立大学法人鹿児島大学・学術研究院医歯学域医学系・教授

【研究要旨】神経有棘赤血球症とは神経症候と有棘赤血球症を併せ持つ病態に対して包括的に使用される用語であり、中核群は有棘赤血球舞踏病と McLeod 症候群で占められる。両疾患ともに希少疾患であり、自然史などは明らかにされていない。前年度に引き続き、有棘赤血球舞踏病の原因である *VPS13A* 遺伝子変異と McLeod 症候群の原因である *XK* 遺伝子変異についてコピー数変異解析を含めた包括的遺伝子変異解析を行い、併せて赤血球膜分画を用いた *VPS13A* 遺伝子産物である chorein と *XK* 遺伝子産物である *XK* タンパク質のウェスタンブロット解析による分子的診断を行った。今回、有棘赤血球舞踏病 3 名、McLeod 症候群患者 2 名の新たな分子診断を確定した。自然史を追うために神経有棘赤血球症追跡調査票を完成し、調査に着手しており、将来の診療ガイドラインの作成を目指す。

A. 研究目的

神経有棘赤血球症とは神経症候と有棘赤血球症を併せ持つ病態に対して包括的に使用される用語であり、その中核群は有棘赤血球舞踏病と McLeod 症候群で占められる。両疾患ともに希少であり、有棘赤血球舞踏病については患者数は世界で 1000 症例程、McLeod 症候群は数百例程度と推定されている。日本人有棘赤血球舞踏病については本邦から 100 症例以上の報告があり世界の中では日本人に比較的多い疾患とされている。前年度に引き続き、我々は有棘赤血球舞踏病の原因である *VPS13A* 遺伝子変異と McLeod 症候群の原因である *XK* 遺伝子変異についてコピー数変異解析を含めた包括的遺伝子変異解析を行い、併せて赤血球膜分画を用いた *VPS13A* 遺伝子産物である chorein と *XK* 遺伝子産物である *XK* 蛋白質のウェスタンブロット解析による分子的診断を行った。また、分子診断確定した有棘赤血球舞踏病患者と McLeod 症候群患者に対して、

自然史を追跡するために、発症時年齢、初発症状、初診時と現在の介護度、生活状況、神経学的症候、認知機能、精神症状などについて、神経有棘赤血球症の臨床症状に関する調査票を作成し、自然史調査を開始している。

B. 研究方法

神経有棘赤血球症と臨床診断された患者に対し、文書による説明と同意を得て血液を採取し、赤血球から赤血球膜分画、白血球から gDNA と RNA を抽出し、cDNA を合成した。また、赤血球膜分画タンパク質をウェスタンブロット法で解析し、免疫反応により chorein タンパク質と *XK* タンパク質を検定した。タンパク質が検出されない検体について、cDNA もしくは gDNA を用いて、サンガー法による配列解析によって、*VPS13A* 遺伝子と *XK* 遺伝子の全エクソン及び近傍領域について遺伝子変異解析を行った。

また、点変異が検出されない場合は、long range PCR 法を組み合わせることでコピー数変異解析解析を行なった。

分子診断が確定し、臨床症状の情報を有する 47 例の有棘赤血球舞踏病患者と 8 例の McLeod 症候群患者の臨床症状について、集計し比較した。

（倫理面への配慮）

本研究は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に従い、遺伝子解析については、鹿児島大学桜ヶ丘地区臨床研究倫理委員会での審査を経て研究を行う承認を得た上で行った（受付番号第 472 号）。神経有棘赤血球症の臨床症状に関する調査票を用いた自然史解析については、同様に鹿児島大学桜ヶ丘地区疫学研究等倫理委員会の承認を得て行なっている（整理番号 210109 疫）。

C. 研究結果

令和 3 年度は 3 例の有棘赤血球舞踏病、2 例の MLS を分子的に診断確定した。今回同定した 6 アリルの *VPS13A* 遺伝子変異中 2 アリルが新規遺伝子変異であり、2 アリルの *XK* 遺伝子変異中 1 アリルが新規 *XK* 遺伝子変異であった。

これまでに、累積 85 例の日本人有棘赤血球舞踏病(ChAc)患者の分子診断と 9 例の McLeods 症候群(MLS)患者の分子診断を行なった。発症年齢は、ChAc (30.03±6.7 歳) < MLS(45.43±8.2 歳)であり、ChAc のほうが若年発症であった。両疾患とも頭部画像における尾状核の萎縮を高頻度に認めた (ChAc 95.3%、MLS 83.3%)。口腔周囲の不随意運動は、ChAc は 95.1%、MLS は 63%と ChAc のほうに高頻度に認めた。四肢躯幹の舞踏運動は ChAc は 92.3%、MLS は 88%であり、両疾患ともに高率に認めた。精神症状もしくは認知機能低下は ChAc 93%、MLS 100%と両疾患とも高率に

認めた。初発症状として両疾患とも不随意運動 (ChAc 28%、MLS 40%) が多かったが、筋力低下などの筋症状で初発するのは MLS (30%) に多かった (ChAc は頻度不明)。てんかん発作による発症は ChAc 21%、MLS 10%に認めた。

最近分子診断が確定した 6 例の ChAc では診断が確定するのに 5.4 年、2 例の MLS は 14.5 年要していた。

D. 考察

神経有棘赤血球症である ChAc や MLS は特徴的な臨床症状は酷似するが、それぞれの疾患において初発症状は多彩であり、診断確定までに ChAc は発症から 5.4 年、MLS は 14.5 年要している。これらから、早期の確定診断は困難であり、経過を追う中で、進行により特徴的な症状が出現した段階で分子診断を行なっていることが示唆された。

ChA や MLS の遺伝子変異分布は多彩であり、横断的な臨床症状についても多彩であった。臨床症状の発現時期が多彩であることが示唆され、横断的な症候では遺伝子上の変異部位と臨床症状の相関を見出すことは困難であった。

早期の臨床診断と経過や予後予測をたて、効果的な治療や介護を計画するためにも、縦断的な疾患の自然史を捉える必要がある。現在、神経有棘赤血球症の臨床症状に関する調査票を用い、経時的な臨床症状の変化を捉える調査を開始しており、今後調査を重ねていく予定である。

E. 結論

日本人神経有棘赤血球症患者においては初発症状は多彩であり、初発から分子診断が確定するまで長期間を要していた。また、遺伝子変異部位と

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経変性疾患領域における調査研究班（分担）研究報告書

臨床症状の相関は明らかでない。

現在着手している神経有棘赤血球症の臨床症状に関する調査票を用いた調査を拡張、分子診断により診断が確定した患者の詳細な自然史を追い、臨床診断や症状に応じた対症療法などについて有用な診療ガイドラインの作成を目指す。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

難治性疾患等政策研究事業

神経変性疾患領域における基盤的調査研究（分担）研究報告書

Charcot-Marie-Tooth病（CMT）に関する検討

研究分担者 能登 祐一

研究要旨 Charcot-Marie-Tooth病（CMT）の疫学調査、診療向上に関するエビデンス構築を目指して、CMT患者レジストリの促進、管理、バイオマーカー探索、家庭用筋電気刺激（EMS）運動機器の有用性の検討を行う。

京都府医科大学脳神経内科 能登祐一

A. 研究目的

Charcot-Marie-Tooth病（CMT）の疫学調査、診療向上に関するエビデンス構築を目指して、CMT患者レジストリの促進、管理、バイオマーカー探索、家庭用筋電気刺激（EMS）運動機器の有用性の検討を行う。

B. 研究方法

5年経過したレジストリデータを用いて本邦におけるCMT患者の疫学的情報を明らかにした。バイオマーカー探索として、CMT1A患者の筋輝度を新規手法であるautomatic thresholding methodsにて評価した。

（倫理面への配慮）

本研究は、非侵襲的検査を用いた研究である。倫理委員会の承認のもとで実施した。

C. 研究結果

本邦のCMT患者の遺伝子異常におけるCMT1Aの割合は、欧米からの報告と同様であることが明らかとなった。また、CMT1A患者では筋エコーにおいて筋輝度が上昇しており、そのパラメーターは疾患重症度と相関することが明らかとなった。

D. 考察

CMT1A患者の筋エコー評価におけるautomatic thresholding methodsにおけるパラメーターは、疾患重症度を反映する一方、従来のグレースケール解析ではその役割は不十分である。

E. 結論

CMT1A患者の筋エコーにおける筋輝度上昇は、疾患重症度のサロゲートマーカーとして利用できる可能性があるが、今後より長期での検証が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kitaoji T, Noto YI, Kojima Y, Tsuji Y, Mizuno T, Nakagawa M. Quantitative assessment of muscle echogenicity in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A by automatic thresholding methods. Clin Neurophysiol. 2021;132(10):2693-701.

2. 学会発表

第62回日本神経学会学術大会 2021年5月
北大路隆正、能登祐一、辻有希子、小島雄太、水野敏樹、中川正法
Quantitative muscle echogenicity assessment using thresholding methods in Charcot-Marie-Tooth disease

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
 神経変性疾患領域における基盤的調査研究（分担）研究報告書

脊髄髄膜瘤患者における小児成人期移行期医療

野中雄一郎 | 東京慈恵会医科大学

研究要旨

脊髄髄膜瘤患者の小児成人期移行期における医療費などの負担軽減を目的に指定難病申請を啓発してきた当該研究の成果として、指定難病受給者証保持者数の経年的な増加を報告するとともに、移行期以降に未だ医療費負担割合3割の患者に指定難病制度利用を適切に助言できるよう、医療者の啓発が必要であることを明らかにした。

研究分担者

野中雄一郎・慈恵大学・
 東京慈恵会医科大学・講師

A. 研究目的

当該研究は、脊髄髄膜瘤患者の移行期医療における負担軽減の一つとしての小児慢性特定疾病から指定難病への移行がスムーズに行い得るよう、医療者や患者家族に対する啓蒙を目的として始まった。これまでの研究成果としての特定疾患医療費受給者証保持者数（以下受給者証数）の推移を報告するとともに、移行期から成人期に至る脊髄髄膜瘤患者が受給している保険と自己負担分の医療費に関して、自験例から考察した。

B. 研究方法

受給者証数の年次推移は、政府統計の総合窓口（e-Stat）にある衛生行政報告例を使用して解析した。また小児成人期移行期からそれ以降の脊髄髄膜瘤患者の医療費自己負担割合を調査するため、自験例24名に外来診察において聞き取り調査を行った。

（倫理面への配慮）

外来受診時に口頭で研究目的・個人情報を含まない内容を伝え同意を得、倫理面の問題なしと判断した。

C. 研究結果

受給者証数の推移は、平成27年から令和元年度までの間に19人から75人と推移し、特に20歳～29歳の保持者数が前年の26人から42人と急増した。一方自験例24名の年齢分布は15歳2か月～45歳8ヶ月で自己負担割合0%は4名、10%は心身障害者を有する1名、20%は特定疾病を有する5名で、それ以外は30%であった。直近1年間の医療費の平均は特定疾病で22,135円、30%で35,874円であった。

D. 考察 E. 結論

指定難病受給者証保持者が一人もいない地域もあり、全国的な啓発が必要であると考える。また、脊髄髄膜瘤患者は移行期から成人期にかけて画像評価や投薬が中心となり、年間の医療費は概して高くはないが、自己負担30%の患者に対しては積極的に医療者側からも伝えていく必要があり、学会などを通じた提言が必要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。） 該当なし

脊髄髄膜瘤のレセプトデータからみた移行期医療の問題

埜中 正博 関西医科大学 脳神経外科 診療教授

研究要旨 脊髄髄膜瘤のレセプトデータからみた移行期医療の問題

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

(分担研究報告書の場合は、省略)

A. 研究目的 脊髄髄膜瘤は原因が不明であり、かつ日本における疫学的な研究が不十分で実態が明らかではない。当研究では日本における脊髄髄膜瘤患者の実態調査のため、レセプトデータを取得し治療を受けている患者総数、治療内容、小児から成人に移行する際の医療機関受診状況を確認した。特に脊髄髄膜瘤患者は複数回の手術を必要とすることが多いが、これらの患者が生涯にわたってどのような治療を受けているかを明らかにした研究はないため、手術の種類と数に注目した。

B. 研究方法

株式会社日本医療データセンターから提供された2005年1月から2020年3月までの脊髄髄膜瘤患者556名の日本のレセプトデータを調べ、各専門分野で行われた手術の回数と手術時の年齢を調査した。患者さんを18歳以下（A群）と19歳以上（B群）の2つのグループに分け、この2つのグループ間で手術の種類や手術の割合がどのように変化するかを調べた。

(倫理面への配慮)

当研究は関西医科大学倫理審査委員会にて承認された

C. 研究結果 平均経過観察期間は4.4年であった。経過観察終了時の平均年齢は18.6歳（0～70.5歳）で、この期間に294人の患者に1,033件の手術が行われた（患者1人当たりの手術件数は0.42件/年）。A群の患者の手術件数は192人で818件、0.62件/年であり、B群の患者の手術件数は102人で215件、0.19件/年であった。B群では、皮膚手術、腎臓、尿管切開、膀胱切開、透析アクセス、帝王切開の割合が有意に高かった。

D. 考察

脊髄髄膜瘤の患者は小児期にとどまらず、生涯に渡り多くの手術を受けており、その手術は複数の科により実施されていることが明らかとなった。

E. 結論 成人になっても、脊髄髄膜瘤に関連した複数の専門分野の手術が相当数行われており、これらの患者は生涯を通じて継続的にかつ複数の科によるケアが必要であることを示していると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表
別紙

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

パーキンソン病の3次元遠隔医療システムを構築する

服部 信孝
波田野 琢
大山 彦光

1 順天堂大学脳神経内科

〔目的〕パーキンソン病は進行性の神経変性疾患であり、進行とともに遠方の専門医への通院が困難となる。近年、コンピュータ、タブレットなどのビデオ通話機能を用いた遠隔医療が開始されパーキンソン病診療にも導入され、有用性が期待されるが運動障害の評価は対面診療に比べ情報量が劣る。本研究では、安価で簡便な光学的三次元スキャナーおよび拡張現実技術を用いた、双方向性3次元遠隔診療システムを開発し、実用化に向けた実証実験を行った。

〔方法〕従来のオンライン診療システムにおける満足度のアンケート調査を行い、3次元オンライン診療システムを用いた機械学習による解析の予備検討を行い、3次元オンラインシステムの病院・介護施設間での実証実験を行った。

〔結果および考察〕従来のオンライン診療においても、特に通院負担軽減による高い患者満足度が得られた。しかし、評価をする医師側としては情報の不足が問題となる。本研究により2次元と3次元での動作解析が可能であることが示され、今後3次元オンライン診療の有用性を検討する。また、離れた距離にある介護施設と病院間で3次元オンライン通信が可能であった。

〔結論〕双方向性3次元オンライン診療システムによる通信・解析が可能であることが示された。

A. 研究目的

パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) は振戦、筋強剛、動作緩慢、姿勢保持障害、歩行障害などの運動症状に加え、認知症・自律神経障害などの多様な非運動症状も出現する疾患である。本邦では、超高齢社会の到来にともない患者数が急増し、公衆衛生上の対策が喫緊の課題となっている。PDの治療は年々、複雑となっており、病気の進行とともに適切な治療を選択していくことが必要であることから、発症から進行期に至るまで専門医による治療が必要不可欠である。一方で、PDは進行性の疾患であるため、進行期では専門医療機関への通院が徐々に困難となる。海外のエビデンスでは、専門医が加療継続した場合とそうでない場合では、予後が変化異なる。

進行期の専門医へのアクセスの問題点の解決策の一つとして、リアルタイムのビデオ会議システムを使用した遠隔医療がある。これまでの報告では、遠隔医療でも従来の直接診察とほぼ同様にPD患者の日常生活動作、パーキンソン病統一スケールを用い

た運動症状、認知機能の評価が可能であったが、従来の研究では、二次元のビデオ通話を使用したシステムが主流で、パソコンなどの平面の画面では内蔵カメラの視野に限りがあり、動作や姿勢で症状を評価するPDの診察に十分な情報が得られないという限界があった。

そこで、我々は、よりリアルに患者を診察し、運動症状を3次元的に解析できる遠隔医療を可能とするシステムの開発を着想し、安価で簡便な光学的三次元スキャナーおよび拡張現実技術を用いた、双方向性三次元遠隔診療システムを開発した。

本研究では、従来のビデオ通話システムによるオンライン診療の現状の調査を行い、3次元オンライン診療システムを用いた機械学習による解析の予備検討、および3次元オンラインシステムの介護施設における実証実験を行った。

B. 研究方法

1. 従来のオンライン診療システムの満足度調査

2017年10月から2018年11月に1回以上、当院の

システムを利用したことがある PD 患者 52 名のうち電話で同意をえた 46 名にアンケートを送付し、実際の通院状況や満足度について調査を行った

2. 3次元オンライン診療システムを用いた機械学習による解析の予備検討

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科に通院または入院中のパーキンソン病患者 60 名、対照群として運動障害のない健常者 30 名を対象とし、被検者の Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III (MDS-UPDRS III) の評価を、2D ビデオカメラと 3D モーションキャプチャー (Kinect) を用いて撮影し、それぞれのデータを機械学習によってパーキンソン病と患者の分類モデルを構築し精度を比較した。

3. 3次元オンラインシステムの介護施設における実証実験

順天堂医院において、院内ネットワークとは別の回線を開設させ、送受信先を順天堂医院と介護施設 (PD ハウス相模大野) の IP アドレスに局限し、3次元オンライン通信が可能であるかを検証した。

C. 研究結果

1. 従来のオンライン診療システムの満足度調査

38 名 (男性 15 名, 女性 23 名) の回答を得た (回答率 82.6%)。平均年齢は 64.5 ± 9.3 歳、平均罹病期間 10.1 ± 4.6 年、遠隔診療の間隔 63.8 ± 26.2 日、対面診療の間隔 77.0 ± 31.5 日、遠隔診療 : 対面診療の比は 1.1 ± 0.9 であった。通院に介護者が同行する患者は 71.0%、介護者がオンライン診療に参加する患者は 55.3% であった。平均通院時間は、 136.8 ± 69.9 分 (片道) であり、平均交通費は、 $27,189 \pm 40,419$ 円 (往復) であり、介護者が同行する場合は、追加交通費が $19,338 \pm 36,463$ 円であった。

満足度調査では、オンライン診療の全般的な満足度は平均 7.8 ポイントであった。特に、通院の負担

軽減に満足度が高かった。また、介護者の満足度も 8.4 ポイントと高かった (表 1)。

表 1 満足度のアンケート調査

Question for patients	Score
Q1.遠隔医療システムに満足していますか?	7.8±1.9
Q2.iPadを用いた遠隔診療システムは通常の治療と比較して有用でしたか?	7.1±2.1
Q3.遠隔医療を用いた場合、通常の診療と比べて症状は安定しましたか?	5.3±2.0
Q4.遠隔医療システムの操作はどうか?	8.0±2.1
Q5.遠隔医療システムの通信環境はどうか?	8.0±2.2
Q6.遠隔医療システムを用いたことで医師とコミュニケーションは取れましたか?	8.0±1.7
Q7.遠隔医療システムを用いることで不安を軽減するのに有用でしたか?	7.2±2.7
Q8.遠隔医療システムを用いることで通院負担の軽減に有用でしたか?	9.0±1.7
Q9.遠隔医療システムを用いることで通院費用の軽減に有用でしたか?	8.2±2.5
Q10.遠隔医療システムを継続したいと思いますか?	8.7±1.8
Question for caregiver	Score
Q1.遠隔医療システムは介護者にとって有用でしたか?	8.4±1.8

2. 3次元オンライン診療システムを用いた機械学習による解析の予備検討

PD 患者 20 名および健常者 10 名において機械学習を行った。評価項目によっては 2D、3D ともに機械学習によるモデルの構築が可能であった。

3. 3次元オンラインシステムの介護施設における実証実験

介護施設と順天堂医院の間で双方向の 3D 動作データの転送が可能であった (図 1)。

図 1 介護施設との間の 3次元通信の様子



D. 考察

従来のオンライン診療においても、特に通院負担軽減による高い患者満足度が得られた。しかし、評価をする医師側としては情報の不足が問題となる。本研究により 2次元と 3次元での動作解析が可能であることが示され、今後 3次元オンライン診療の有用性を検討する。また、離れた距離にある介護施設と病院間で 3次元オンライン通信が可能であった。

E. 結論

双方向性 3次元オンライン診療システムによる通

信・解析が可能であることが示された。今後、最新デバイスへのアップデートおよび病院・施設間での間での実証実験を推進する。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ogawa M, Oyama G, Sekimoto S, Hatano T, Hattori N. Current Status of Telemedicine for Parkinson's Disease in Japan: A Single-Center Cross-Sectional Questionnaire Survey. J Mov Disord. 2022;15(1):58-61

2. 学会発表

該当なし。

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

筋萎縮性側索硬化症（ALS）および進行性核上性麻痺（PSP）の病型分類の確立
研究分担者 花島 律子
鳥取大学医学部・脳神経医科学講座脳神経内科分野・教授

研究要旨

PSP においては、我が国で PSP の臨床病型および臨床経過の特徴の把握、進行予測因子を検出することを目的とした。JALPAC と協力し患者登録を全国から行い、臨床スケールおよび日常生活動作スケールの推移を検討した。結果、初回登録 376 例、経過登録延べ 679 例が全国から登録された。臨床亜型は重複もあり分類困難例が多数みられた。PSPRS と BI は極めて高い相関関係を示し、PSPRS の経年的解析では、初病初期の進行が急激であることを示した。また、PSPRS の進行予測因子として運動機能ならびに認知機能が示された。今後、臨床亜型を含めた更なる検討が必要である。

ALS に関しては、見逃されやすい認知機能障害を把握し、その評価法を確立することを目的とした。昨年度、日本語版の言語機能の簡易スクリーナーを作成し PC で施行可能なようにデザインしたため、今年度は神経変性疾患に応用した。ALS 症例では失構音、読字（熟字訓）の項目で低下を示し、AD と PD と障害される項目が異なる可能性が示された。今後、ALS の臨床亜型を含めて多数例の集積を行い疾患の特徴を明らかにしていく必要がある。

A. 研究目的

1) 進行性核上性麻痺（PSP）

JALPAC の患者レジストリーに協力し、我が国における PSP の臨床病型および臨床経過の特徴を明らかにして、病初期から診断や予後および重症度の判定に有効な臨床項目（進行予測因子）を見出し、より良い臨床診断基準および重症度分類を確立することを目的とする。

2) 筋萎縮性側索硬化症（ALS）

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は前頭側頭型認知症（FTD）との疾患連続性が指摘され、運動障害に加えて FTD に類似した行動、認知、言語の障害をきたしうる。行動異常の検出として ALS-FTD-Questionnaire（ALS-FTD-Q）、認知障害の評価として Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen（ECAS）を日本語化し、その有用性をこれまで、報告してきた。一方、言語機能に関しては欧米でも簡便なスクリーナーは一般的ではなく、存在しても日本語との言語体系の相違から単なる翻訳では不十分と考えられた。本研究では ALS、FTD の言語機能の評価法を独自に開発することを試みた。

B. 研究方法

1) 進行性核上性麻痺（PSP）

JALPAC 研究と連携し、CBS を含めた患者レジストリーを推進した。臨床亜型の登録診断と、国際的臨床診断基準による中央診断との対応を検討した。また、PSP Rating Scale（PSPRS）と Barthel Index（BI）の相関関係、ならびに、PSPRS の経年的推移、増悪予測因子を検討した。

2) 筋萎縮性側索硬化症（ALS）

簡易言語スクリーナーは Gorno-Tempini らの原発性進行性失語症（PPA）の診断基準に沿って「失文法」、「失構音・発話失行」、「統語理解」、「復唱」、「物品呼称（高頻度語）」、「物品呼称（低頻度語）」、「言葉の補完」、「読字（熟字訓）」、「非語」、「ことわざの説明」、「書字」の 11 項目とした。ノート PC の画面上に設問を表示し、質問を合成音声で読み上げて検査を実施した。検査実施時の音声を全例記録した。

（倫理面への配慮） 鳥取大学倫理審査委員会の承認を得ている

C. 研究結果

1) 進行性核上性麻痺（PSP）

初回登録が本年度で 376 例となった。フォローアップを含めた経過登録は延べ 679 例となった。臨床亜型の分類は近年出された国際的な基準での診断中央と登録診断の合致率は低く、かつ複数の亜型が重複する例が多かった。PSPRS と BI は極めて強い相関関係を示し、PSPRS は病初期に急激な進行みられることが分かった。また、predominance PSP と CBS 臨床診断基準を満たす PSP/CBS 群においてより増悪が顕著であった。PSPRS の増悪予測因子として運動機能だけではなく、認知機能が示された。

2) 筋萎縮性側索硬化症（ALS）

設問の妥当性を検証し改善点を修正するために、上記疾患にかかわらず広い疾患の症例に対

して検査をおこなった。対照 27 例，パーキンソン病(PD) 11 例，ALS 6 例，アルツハイマー型認知症(AD) 4 例他の全 59 例の解析を実施した。PPA 症例は現時点で進行性非流暢性失語(PNFA) 2 例，発語失行(AOS) 1 例にとどまった。各グループの平均値を検討すると，ALS 症例では失構音，読字(熟字訓)の項目で低下を示した。PD 群でも ALS 症例と同様に熟字訓の読字が低下していた。AD 群では統語理解，低頻度語の呼称，熟字訓の読字，非語のカテゴリーで低下を認めた。

D. 考察

1) 進行性核上性麻痺 (PSP)

JALPAC 研究による症例登録は順調に進捗している。現在の臨床診断基準では診断基準を満たさない症例や重複して診断基準を満たす症例が多数あり、疾患特異性の高い画像診断やバイオマーカーの開発，PSPRS や BI の推移を含めた臨床像の更なる検討が望まれる。PSPRS と BI は極めて強い相関関係を示し，PSP の臨床経過を検討する上で，BI が有用であると考えられた。PSPRS の進行予測因子として運動機能だけではなく認知機能が示され，今度、臨床亜型の解析を含めた更なるに解明が必要である。

2) 筋萎縮性側索硬化症 (ALS)

少数例の検討であるが，本スクリーナーは PD，ALS，AD の各疾患群の間で特徴的な言語障害プロファイルを示す可能性が示唆された。

E. 結論

PSP の臨床症状の把握スケールの確立を試みている。概ね順調に進行しており、来年度の検討追加が必要である。

ALS に関しては、同一グループ内のサブグループ(例えば ALS において PNFA 様の言語症状を呈する群と，意味性認知症(SD)の特徴を示す群)の検討を含めて更に多数例の集積が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Une M, Yamakawa M, Watanabe Y, Uchino K, Honda N, Adachi M, Nakanishi M, Umezawa A, Kawata Y, Nakashima K, Hanajima R. SOD1-interacting proteins: Roles of aggregation cores and protein degradation systems. *Neurosci Res.* 2021;170:295-305.

2) Watanabe Y, Ogino M, Ichikawa H, Hanajima R, Nakashima K. The Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) for Japanese ALS and FTD patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2021;22(1-2):66-72.

2. 学会発表

Hiroshi Takigawa, Ryoichi Sakata, Ritsuko Hanajima. MicroRNA expression profiles in Progressive Supranuclear Palsy as potential diagnostic markers. The 62nd Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, 2021.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

進行性核上性麻痺の臨床診断マーカとしてのChromogranin B (特願2021-107)

特発性基底核石灰化症 (IBGC)

研究分担者 保住 功 岐阜薬科大学特命教授

特発性基底核石灰化症 (IBGC) 患者を対象として、疫学調査と半構成的面接を実施した。また、家族例・いとこ婚・特殊例を主に遺伝子解析を行った。「脳内石灰化症診療の手引き2021」の要望に関するアンケートに基づいて改修し、エビデンスを創出し、特発性基底核石灰化症 (IBGC) に特化した診療の手引きの原案を作成した。

A. 研究目的

IBGC患者のレジストリの作成を行う。原因遺伝子を解析する。2021年に作成した「脳内石灰化症診療の手引き2021」の要望に関するアンケートに基づいて改修し、さらにエビデンスを増やして、より信頼性の高い「IBGC診療の手引き」、「IBGC療養の手引き」の作成を目指した。

B. 研究方法

・頭痛：一次アンケートでは、IBGC登録患者 173名について頭痛の有無、及びICHD-IIに基づいた慢性頭痛の分類を頭痛スクリーナーによって明らかにした。二次アンケートでは、HIT-6、MIDASによる頭痛の重症度、生活支障度を調査した。
・患者の語りに基づく質的研究：PDGFB 変異患者 5名に半構成的面接を実施し、録音データから逐語録を作成して、質的内容分析を行った。
・登録と遺伝子解析：症例の登録を行い、家族例・いとこ婚・特殊例を主に遺伝子解析を行った。

（倫理面への配慮）

疫学調査においては、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、岐阜薬科大学ならびに岐阜大学の医学研究等倫理審査委員会の承認のもとに実施した。書面を用いてインフォームド・コンセントを取得している。

DNAの採取、遺伝子検索においては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、関連施設の倫理審査委員会の承認のもとに実施した。

患者と家族の語りに基づく質的研究においては、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、関連施設の倫理審査委員会の承認のもとに実施した。録音等に関

しても、書面を用いてインフォームド・コンセントを取得した。

全研究過程を通して、個人情報や匿名化し、データ管理を厳格に行って研究を遂行した。

C. 研究結果

IBGC患者の頭痛の頻度は33%、一般人の頻度と差はなかった。しかし、その質的特徴は、多くを占める一次性頭痛とは異なっていた。PDGFB 変異患者で頭痛のは高く、生活障害度も強い傾向があった。患者の語りに基づく質的研究では、生活上支障はSLC20A2 変異患者では運動障害であり、PDGFB 変異患者では頭痛であった。PDGFB 変異患者では不安、不眠の訴えが多く、感情のコントロールが苦手であることが示唆された。

D. 考察

PDGFB 変異患者では頭痛の頻度が高く、生活上の支障が認められた。質的研究でも一番の悩みは頭痛であった。量的研究と質的研究は相補的である。二次性と考えられるIBGCの頭痛の詳細なメカニズムは不明であるが、持続時間や分子病態から血管性と考えられた。髄膜性とする病理学的、分子レベルの根拠はない。

E. 結論

「IBGC診療の手引き」、「IBGC療養の手引き」の作成のためのエビデンス創出をおこなった。難病プラットフォームを含むレジストリ作成を推進した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- H. Kurita, K. Ozawa, M. Yamada, M. Inden, K. Hirata, and I. Hozumi: “Evaluation of headaches in primary brain calcification in Japan” *Neurology and Clinical Neuroscience* 9(1) (2021).
- M. Inden, H. Kurita, I. Hozumi: “Characteristics and therapeutic potential of sodium-dependent phosphate cotransporters in relation to idiopathic basal ganglia calcification.” *J Pharmacol Sci.* 148(1):152-155 (2022).
- 保住功 特発性基底核石灰化症 https://www.carenet.com/report/library/general/rare/cg002755_020.html (CareNet.com 「希少疾病ライブラリ」 (公開日: 2021年12月02日))
- 保住功 特発性基底核石灰化症の分子病態 *Annual Review神経* 中外医学社 東京 2022 印刷中

2. 学会発表

- 保住功、栗田尚佳、位田雅俊: 「神経変性疾患における生命金属の役割と破綻」 第94回日本生化学会 シンポジウム 「疾患における生命金属動態の破綻と創薬」、オンライン、筑波 2021年11月3日
- 保住功他: 「特発性基底核石灰化症の診療マニュアル作成へ向けての課題検討」 神経変性疾患領域における基盤的調査研究班 令和3年度班会議報告会 オンライン、東京、2021年12月4日
- 竹内登美子他: 「希少難病である家族性特発性基底核石灰化症と告げられた人の病と共に生きる体験」、第47回日本看護研究学会学術集会 オンライン、2021年8月21日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

別添 3

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業） 分担研究報告書

パーキンソン病の臨床研究

研究分担者 望月秀樹 国立大学法人大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究要旨：パーキンソン病関連疾患を含めた神経筋変性疾患の研究使用目的を前提とした生前の臨床・生化学データおよび死後脳組織の蓄積を行った。同レジストリを用いた幻視研究では、パレイドリア錯視と内側前頭前野-左紡錘状回間の機能的結合低下が相関し、パレイドリア課題時の前頭葉ネットワークが変化することを明らかにした。死後脳組織についても生前同意の登録を進めるとともに 31 例の開頭剖検を行い、神経変性疾患の病理背景を報告した。

A. 研究目的

パーキンソン病関連疾患を含めた神経筋変性疾患の研究使用目的を前提とした生前の臨床・生化学データおよび死後脳組織の蓄積を行うため、開頭剖検の生前同意システムの確立ならびに臨床・生化学データレジストリ、ブレインバンクの構築を目的とする。

B. 研究方法

すでに構築しているパーキンソン病関連疾患レジストリを用いて生前の臨床・生化学データの経時的な蓄積を継続するとともに、大阪大学医学部附属病院に通院する神経変性疾患患者に生前同意システムを広く周知し、本人同意のもと症例登録を行う。生前同意を得た症例が亡くなった際、遺族より開頭剖検の同意を得て神経病理診断を行うとともに半脳組織を凍結保存する。生前同意の登録目標は 3 年で 50 例とする。

（倫理面への配慮）

本研究は大阪大学医学部附属病院 倫理審査委員会の承認のもと行う。臨床・生化学

データの蓄積、剖検生前同意のいずれにおいても本人へのインフォームド・コンセントの上で文書での同意を取得する。また、死後剖検については改めて家族に諮り文書での同意取得の上で行う。

C. 研究結果

昨年度に引き続き、パーキンソン病（PD）の臨床・生化学データレジストリ、ブレインバンクの構築と、幻視・認知障害を含めた非運動症状の解析を行った。

a パーキンソン病関連疾患レジストリにおいて 6 年間でのべ 900 症例（2021 年 3 月時）の臨床データを蓄積し、100 例余の経時フォロー症例を収集した。同レジストリを用いて幻視に関する解析を行い、内側前頭前野と左紡錘状回の機能的結合低下がパレイドリア錯視と相関することを明らかにし（NPJ Parkinson disease 2021）、パレイドリア課題時の前頭葉ネットワーク変化を明らかにした（Brain connectivity 2021）。さらにレジストリデータを活用した共同研究も成果を挙げている（Br J Radiol. 2022, Sci Rep. 2022）。

b また、生前同意システムについて当学倫理委員会承認の承認を得て同意取得を開始した。関連病院との連携構築については、神経病理ネットカンファレンスシステムを当学および刀根山病院に導入した。

c 上記生前同意システムのもと 31 例の解剖例にて半脳凍結保存を行い、希少な神経変性疾患の病理背景を報告した (Neuropathology 2021, Neuropathology 2022)。

D. 考察

生前の詳細な臨床データの蓄積と生前同意システムの構築はブレインバンクおよび今後の研究に必須のプラットフォームである。本研究においてパレイドリア錯視に関連する脳ネットワークを明らかにするとともに、生前情報および死後脳組織を用いて表現型-病理連関を明らかにした。さらに共同研究でもレジストリで蓄積された臨床データが有効活用された。

E. 結論

臨床データレジストリを用いて幻視の病態に前頭葉が関連することを明らかにした。生前データの解析だけでなく、生前同意システムを確立したことにより、神経変性疾患の開頭剖検率が向上し、今後、病理背景を含めた検討が期待される。

F. 健康危険情報

分担研究報告書のため該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

Gajanan S Revankar, Hattori N, Kajiyama Y, Nakano T, Mihara M, Mori E, Mochizuki H. Ocular fixations and presaccadic potentials to explain pareidolias in Parkinson's disease. Brain Communications, 2 (1), 2020. doi.org/10.1093/braincomms/fcaa073

2. 学会発表

2021年5月21日 第62回日本神経学会大会 (開催都市: 京都) 「Clinical and imaging features of face pareidolia in Parkinson's disease.」

2021年5月21日 第62回日本神経学会大会 (開催都市: 京都) 「Frontocortical deficits in Parkinson's disease patients susceptible to pareidolias」

2022年2月28日 第24回日本ヒト脳機能マッピング学会 (開催都市: 静岡) 「パーキンソン病に伴う衝動的行動における機能的脳結合の解析 -本邦での後方視的検討」

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

指定難病に認定された PLS 症例の解析

研究分担者 森田光哉

自治医科大学 内科学講座 神経内科学部門 / 附属病院 リハビリテーションセンター

〔共同研究者〕 氏名：直井為任

所属： 自治医科大学附属病院 リハビリテーションセンター

研究要旨

原発性側索硬化症（PLS）と認定された 2014 年-2020 年の「臨床調査個人票」のデータを解析し、本邦での PLS の臨床像について解析を行った。

A 研究目的

平成 27 年に施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律（難病法）」に基づいて構築された指定難病患者のデータベースから、原発性側索硬化症(primary lateral sclerosis: PLS) に認定された臨床調査個人票のデータを解析することでその臨床像を明らかにすることを目的とした。

B 研究方法・対象

「指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関するガイドライン」を遵守した申出書および定められた書類を厚生労働省に提出し、審査・承認を受けて提供された、PLS と認定された 2014 年-2020 年の「臨床調査個人票」のデータを解析した。

（倫理面への配慮）

今回提供された医療情報は匿名化されており、個人情報情報は保護されている。

C 研究結果・考察

2014 年-2020 年に PLS として新規登録された

症例は 144 例あり、そのうち 63 症例については更新登録されており経過を追うことが可能であった(表 1)。

記載年	新規		更新		前回のデータあり
	旧様式	新様式	旧様式	新様式	
2014	1		1		0
2015	23		2		2
2016	29		13		13
2017	7	13	14	16	29
2018	1	34	0	35	34
2019		35		47	47
2020		1		1	1

表 1 2014-2020 年 新規登録症例 144 例

男女比は男性：女性は 89:54 と男性優位で、発症年齢は男性 60.7±12.8 才、女性 62.8±11.2 才であった。家族歴があるとされたもの 3 例(図 1)、また「生活における重症度」1 とされた 5 症例については認定基準より逸脱していた。また重症度については、介護認定を受けて要介護 4、5 とされた症例はそれぞれ 2、10 例と少数であり ADL は比較的保たれていることが推測された(図 2)。経過については約 9 割が進行性である(図 3)が、経過を追うことができた 63 例では 2-5 年にわたる「生活における重症度」が変化しない症例が多数であり、経過は緩徐進行性であることが推測され

る(図4)。

D 結論

指定難病として認定されたPLS症例の臨床像および経過について重症度の面から解析を行った。今後これらの症例の診断の妥当性および経過を確認し、診断基準の改定、診断方法の確立、治療法の探索等に役立てるような体制構築を目指したいと考えている。

E 健康危険情報

特になし。

F 研究発表

1. 学会発表

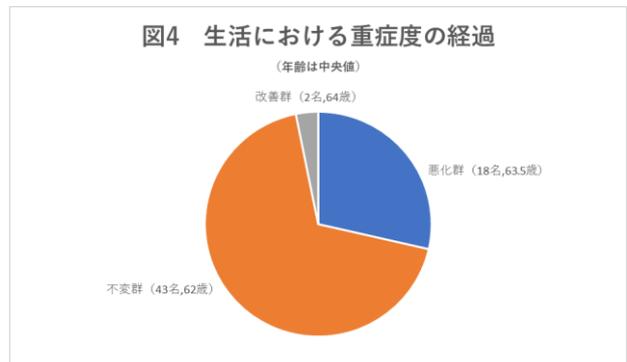
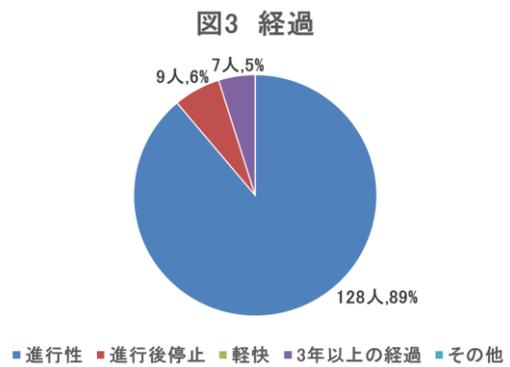
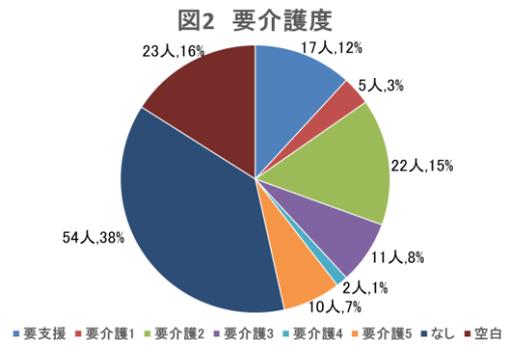
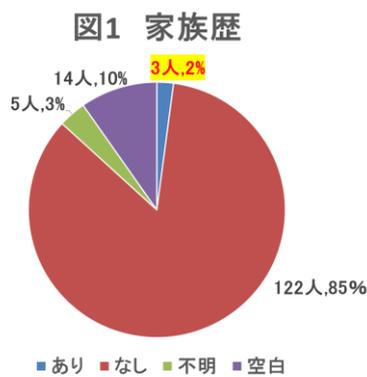
なし。

2. 論文発表

なし。

G 知的所有権の取得状況

なし。



令和3年度神経変性疾患領域の基盤的調査研究班
分担研究報告書

レセプトデータを用いた脊髄空洞症における移行期医療の実態調査

研究分担者：矢部一郎¹

共同研究者：江口克紀¹、白井慎一¹、財津將嘉²、小橋 元²、中島健二³

所属：1) 北海道大学神経内科、2) 獨協医科大学医学部公衆衛生学講座、

3) 独立行政法人国立病院機構 松江医療センター

研究要旨

〔目的〕神経疾患における移行期医療について、どのような問題点があるのか十分な調査はなされていない。本研究は、脊髄空洞症をモデルに、レセプトデータを用いて移行期にさしかかる患者が受診している診療科やその診療内容について調査し、移行期医療の現状を把握することを目的とした。

〔方法〕JMDC 社より、2005年5月～2020年3月の間に1度でも脊髄空洞症の病名が登録されている患者1239名のレセプトデータの提供を受けた。このうち、小児科で脊髄空洞症の診療を受けた患者を解析対象とし、小児科初診時年齢、小児科最終受診時年齢、期間中の小児科受診回数、外科的治療歴を含む治療内容、併診診療科のレセプト件数などを検討した。また、15歳以降も小児科に通院を継続している患者と小児科通院が終了した患者の診療内容について比較を行った。また、小児科への通院が終了した患者について、その後に通院を継続している診療科についても調べた。

〔結果〕レセプトデータ中の小児科で脊髄空洞症の診療を受けた患者は107名であった。小児科初診時年齢は平均8.7 ± 6.8歳であり、外科的治療を受けた患者はこのうち85名であった。併診診療科の中で、脳神経外科、整形外科、泌尿器科、一般内科のレセプト件数が多かった15歳までに小児科通院が終了した患者と、15歳以降も通院を継続している患者数はそれぞれ27名ずつであった。両群について、外科的治療歴の有無、リハビリテーション処方歴、在宅導尿管管理指導料算定、訪問看護指示料算定、平均入院回数に明らかな差を認めなかった。小児科通院を終了した患者は一般内科、整形外科、脳神経外科、泌尿器科などに通院を継続していた。

〔考察〕脊髄空洞症の患者の一部において15歳以降も小児科へ通院している患者の存在が確認された。小児科から成人科へ移行できた例とできていない例の間で診療内容の大きな差は認めず、重症度以外の要因が移行を妨げている可能性があると考えられた。

A. 研究目的

小児期発症疾患を有する患者が成人期にさしかかるにあたり、小児期医療から個々の患者に相応しい成人期医療への適切な移行が重要な課題となっている。また、成人科医療者が小児期に発症する基礎疾患の診療経験不足、慣れない成人施設での診療により患者・家族に不安が生じるなどの問題が発生することが指摘されている。しかしながら、神経疾患における移行期医療についてのどのような問題

があるのか、その実態について十分な調査はなされていない。

そこで脊髄空洞症をモデルに、レセプトデータを用いて移行期にさしかかる患者が受診している診療科やその診療内容について調査し、移行期医療の現状を把握することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

JMDC 社より提供されたレセプトデータを利用し

た。ここで、2005年5月～2020年3月の間に1度でも脊髄空洞症（ICD 10：G950）の傷病が登録されている患者におけるレセプトの提供を得た。

ここで述べるレセプトデータとは、健康保険組合に加入している被保険者・被扶養者が、医療機関を受診した際に発行されるレセプトをもとに構成されたデータである。（JMDC社Webサイト<https://phm.jmdc.co.jp/>より引用）。

これは、受診先の医療機関を変更しても追跡が可能であり、2005年1月から2021年6月まで累計1300万人の患者データが蓄積されている。

このレセプトデータは内容ごとに分割して提供される。

- 患者ファイル
- 施設ファイル
- レセプトファイル
- 傷病ファイル
- 医薬品ファイル
- 診療行為ファイル
- 材料ファイル

各患者、および各レセプトごとに固有のIDが付与されており、患者がいつ、どのような検査・投薬・加療等がなされたか確認できる。

今回は小児科で診療を受けた患者において、以下の項目を検討した。

- 脊髄空洞症の傷病レセプトが最初に発生した時点の年齢
- 小児科最終受診時年齢
- 小児科受診回数
- 診療内容
- 併診診療科のレセプト件数

また、15歳以降も小児科に通院している患者について、その診療内容・経過について検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は松江医療センターにおいてJMDCレセプト情報の活用による神経変性疾患の小児成人期移

行期医療に関する研究として、倫理審査において承認された。

C. 研究結果

107名の小児科で脊髄空洞症の診療を受けた患者が抽出された。平均観察期間は 5.8 ± 4.0 年であった。

脊髄空洞症の傷病レセプトが最初に発生した時点の年齢は平均で、 8.7 ± 6.8 歳であった。

診療内容は下記の通りとなっていた。

- 外科的治療：42人
- リハビリテーション：60人
- 在宅自己導尿指導管理料：30人
- 訪問看護：10人
- 平均入院回数 4.6 ± 4.2 回

各診療科のレセプト件数を図1に示す。小児科以外にレセプト件数が多い診療科は、泌尿器科、脳神経外科、泌尿器科、一般内科であった。

神経内科の併診はほとんどなかった

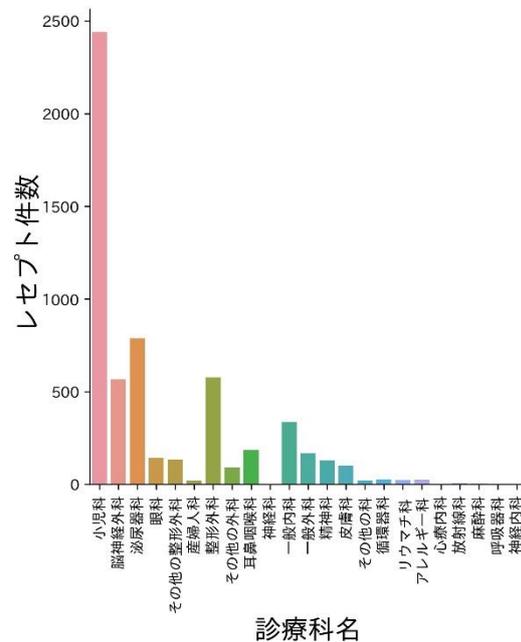


図1 各診療科のレセプト件数

小児科の受診回数を図2に、フォローアップ帰還を図3に示す。小児科通院期間が短い患者、長い患

者の双方が混在した。

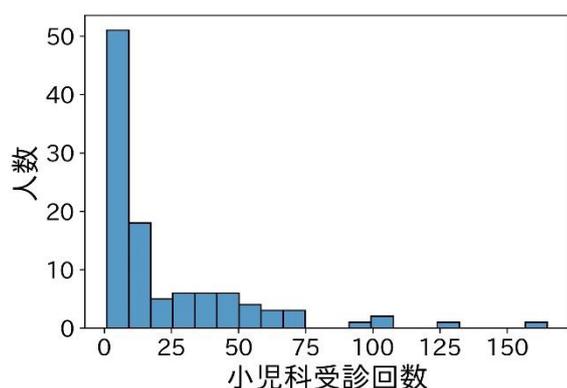


図2 小児科受診回数

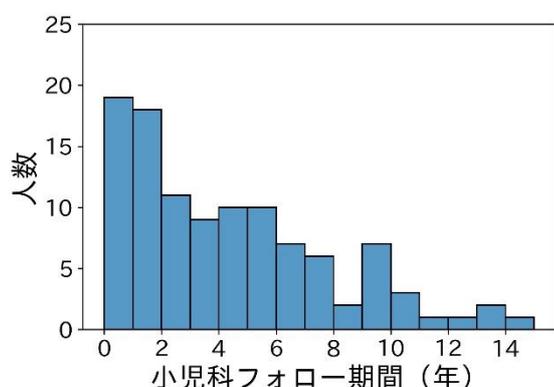


図3 小児科フォロー期間

小児科最終受診時の年齢を図4に示す。最終受診時の年齢が15歳以上で、小児科への受診が年1回以上の患者は27人だった。

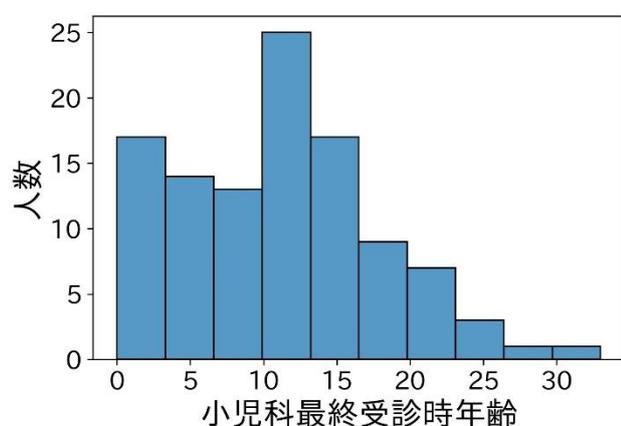


図4 小児科最終受診年齢

最終受診時年齢が15歳未満で、2019年以前に小

児科受診が終了した27人の患者と、診療内容を比較し、表1に記した。受診回数、期間の他に明確な差は見いだすことができなかった。

	15歳以上 (n=27)	15歳未満 (n=27)
小児科受診回数	24.4 ± 24.4 回	12.7 ± 15.1 回
フォローアップ期間	5.3 ± 4.3 年	3.3 ± 2.1 年
外科治療歴	7人 (26%)	10人 (37%)
リハビリテーション	15人 (56%)	15人 (56%)
自己導尿管理指導料	9人 (33%)	5人 (19%)
訪問看護	1人 (4%)	2人 (7%)
入院回数	4.2 ± 3.5 回	4.6 ± 4.7 回

表1 小児科最終受診時年齢が15歳以上と15歳未満の患者の比較

また、小児科受診が終了した患者の、以後の通院診療科は以下の通りであった。

- 内科：3名
- 脳神経外科：3名
- 整形外科：1名
- 泌尿器科：3名
- 脳神経外科と泌尿器科：1名
- 整形外科と泌尿器科：1名
- 特定の診療科なし：15名

D. 考察

レセプトデータを利用して、小児科に通院歴のある脊髄空洞症患者の診療内容に関する調査を行い、107名の患者について解析を行った。

対象者の約40%が観察期間中に外科的治療を受けていた。

またレセプト件数から見た併診診療科は、泌尿器科、整形外科、脳神経外科、一般内科が多かった。泌尿器科は排尿障害の診療、整形外科・脳神経外科は外科的治療を行っているためと推察される。

成人科に移行する際は、これらの診療科に移行することが多かった。

15歳未満で小児科に通院が終了する症例、通院を継続する症例の双方が確認された。

小児科の通院期間が短い患者は、診断後早期に

外科的治療を行う診療科に移行していると考えられた。本研究では入院回数など疾患の重症度に関して、双方に差を認めなかった。患者・家族の成人科以降への不安、成人科医療機関が近隣にないなどの地理的要因などが移行を妨げるより大きな要因となっている可能性がある。

本研究の限界として、対象者の脊髄空洞症の成因は均一でないことが考えられる。

また、データベース作成が2005年1月開始のため、これ以前のデータを得ることができない。また、2020年3月時点で15歳以上の患者は、一部の治療経過を把握できていないといった問題点がある。

今後、投薬内容や通院先の医療機関の規模なども解析に加えて、成人科への移行に影響を与える要因を検索する予定である。

E. 結論

脊髄空洞症の患者において、15歳以降も小児科へ通院を継続している事例が確認された。

成人科への移行先は、脳外科・整形外科・泌尿器科・一般内科が主であった。

疾患重症度以外の要因が成人科への移行を妨げ

ている可能性がある。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Eguchi K, et al. Chronic deep brain stimulation reduces cortical β - γ phase amplitude-coupling in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021; 89: 148-150.

Eguchi K, et al. Correlation of active contact location with weight gain after subthalamic nucleus deep brain stimulation: a case series. *BMC Neurology.* 2021; 21: 351.

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 なし

令和3年度神経変性疾患領域の基盤的調査研究班
分担研究報告書

成人発症の遺伝性神経・筋疾患の発症前診断に関する全国調査に関する研究

研究分担者：矢部一郎¹

共同研究者：柴田有花²、松島理明^{1,2}、加藤ももこ²、竹内 恵¹、張香理³、
中村勝哉^{4,5}、織田克利³、吉田邦広⁶、関島良樹⁴、戸田達史^{3,7}

所属：1) 北海道大学病院神経内科、2) 北海道大学病院臨床遺伝子診療部、
3) 東京大学医学部附属病院ゲノム診療部、4) 信州大学医学部附属病
院脳神経内科／リウマチ・膠原病内科、5) 信州大学医学部附属病院
遺伝子医療研究センター、6) 鹿教湯病院脳神経内科、7) 東京大学
医学部附属病院神経内科

研究要旨

遺伝性神経・筋疾患の発症前診断の現状を把握することを目的に、全国遺伝子医療部門連絡会議維持機関会員施設のうち、治療法または高次脳機能障害の有無により体制を変えていると回答した11施設の施設代表者を対象に半構造化面接調査を実施した。結果、現状の発症前診断体制への課題および体制構築において必要な要因として、5つのテーマと40のカテゴリが生成された。研究結果より、今後本邦における発症前診断に関する標準的な手順書の作成が必要と考えられた。

A. 研究目的

成人発症の遺伝性神経・筋疾患の発症前診断に対する遺伝カウンセリング手順の標準化に役立てるために、本邦における発症前診断の実施体制を把握し、よりよい体制の構築に必要な要因を検討する。

B. 研究方法

質的研究と量的研究を組み合わせる横断的ミクスドメソッド研究。第一段階で量的研究を行い、その結果を続ける質的研究によってより深化する説明的順次デザインを用いた。今回は第二段階として、治療法または高次脳機能障害の有無により体制を変えていると回答した施設の施設代表者を対象に、対象者の経験や見解から体制構築に必要な要因を検討するために半構造化面接調査を実施した。

(倫理面への配慮)

研究実施に係る情報は、研究用IDに置き換えた上で管理した。対応表は、研究責任者が厳重に保管するよう監督した。研究に参加する上で、文書

および口頭による説明を行い、書面にて対象者の自由意思による同意を得た場合に実施した。

C. 研究結果

11名より参加同意を得て実施した。平均面接時間は42分(25-67分)であった。得られたデータをテーマ分析の手法に沿って分析し、5つのテーマと40のカテゴリが生成された。各テーマは、“遺伝カウンセリング担当者が対応に苦慮すること”“現状の体制に関する課題”“症例単位で発症前診断の体制構築に必要な要因”“施設単位で発症前診断の体制構築に必要な要因”“全体レベルで発症前診断の体制構築に必要な要因”となった。要因の1つとして、標準的な手順書の利用が挙げられた。

D. 考察

面接調査では、発症前診断の経験が比較的多いと考えられる施設を対象としたが、これらの施設でも発症前診断を行うという重圧のもとに苦慮す

ることが様々にあることが判明した。また、遺伝カウンセリング担当者の人材不足により一部の施設担当者にかかっている負担を軽減することや、施設間で経験を共有する際に議論を円滑にすすめることなどを目的に、標準的な手順書の存在が必要とされた。

E. 結論

遺伝性神経・筋疾患の発症前診断に関する全国調査を実施し、本邦における発症前診断の体制整備に必要な要素が明らかとなった。今後は、標準化された体制構築の一助となる手順書の作成を目指す。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

成人発症の遺伝性神経・筋疾患における発症前診断の全国調査－治療法確立時代の体制構築に向けて－（臨床神経学投稿中）

2. 学会発表

遺伝性神経・筋疾患の発症前診断に関する現状と課題（日本人類遺伝学会第66回大会/第28回日本遺伝子診療学会大会合同開催プログラム・抄録集・224頁・2021年）

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1. 特許取得** 該当なし
- 2. 実用新案登録** 該当なし
- 3. その他** なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
 神経変性疾患領域の基盤的調査研究班（総括・分担）研究報告書

本態性振戦（重症）に関する研究

研究分担者 古和 久典（独）国立病院機構松江医療センター副院長

研究要旨

本態性振戦の中で稀少頻度と推定される「本態性振戦（重症）」の診療の質を高めるため、診療GLを作成を進めている。

古和 久典（独）国立病院機構松江医療センター副院長

A. 研究目的

本態性振戦（重症）は、本態性振戦患者の中で震えのために就労や日常生活にきわめて大きな支障を来している患者をさしているが、本態性振戦（重症）のみならず本態性振戦そのものの疫学や臨床像は十分明らかにされていない。本研究では、本態性振戦の疫学や臨床像を明らかにし、診療GLや診療手順を整備することによって診療の均霑化を図ることを目的としている。

B. 研究方法

GRADE システムを取り入れたMinds 2017に準拠して、診療GLの作成を進めた。
 （倫理面への配慮）
 該当なし

C. 研究結果

既に選定した本態性振戦の診療GL作成メンバーにCQを分担し、作成協力者とともに推奨文・回答文の原案作成を行った。
 メールで種々の情報を共有するとともに、2022年3月18, 20, 21日の3日間に作成関係者によるWeb検討会議を実施し、本態性振戦の診療GL改訂案を作成した。
 その後、GRADEシステムに該当する

CQについて、その推奨度について投票形式による意見交換を進めた。

D. 考察

今後、診療GLが完成時には公表するとともに、実臨床における本態性振戦の評価法や診断基準の有用性とそれらの問題点を検討していく。

E. 結論

本態性振戦に対する診療GL原案を作成し、改訂を進めている。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
 ・古和久典，本態性振戦の薬物療法（日本神経学会学術大会シンポジウム，京都，2021年5月20日）

H. 知的財産権の出願・登録状況
 （予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
 神経変性疾患領域の基盤的調査研究班（総括・分担）研究報告書

進行性核上性麻痺に対する短期集中リハビリテーション効果の検討

研究分担者 古和 久典（独）国立病院機構松江医療センター副院長

研究要旨

進行性核上性麻痺（PSP）に対して短期集中リハビリテーションによる改善効果，反復実施の有用性が示唆された。

古和 久典（独）国立病院機構松江医療センター副院長

A. 研究目的

進行性核上性麻痺（PSP）に対して，リハビリテーションの有用性に関する十分な検討はなされていない．LSVT® BIGは，動作の大きさに焦点を当てたプログラムで，パーキンソン病においてその有用性が報告されている．今回，PSPに対して同様のプログラムによる短期集中リハビリテーションを行ったので報告する．

B. 研究方法

対象は，MDS-PSP criteria（2017年）に基づいて臨床診断したPSP症例で，2018年4月以降に当科入院にてプログラムを実施した11例のうち，運動機能評価を前後ともにおこなった8例（男女4例ずつ，平均73.6歳，平均入院期間28.0日）である．運動機能評価は，Berg Balance Scale（BBS），10m歩行時間，10m歩行歩数，Timed Up & Go Test（TUG）の4項目で，各項目について入院時と退院時で比較検討した．

計4回のプログラムをおこなった4例（男2例，女2例ずつ，平均75.0歳，平均入院期間22.5日）において，反復効果の検討を行った．

（倫理面への配慮）

本研究は通常診療の中で実施した評価をまとめたものであり，該当しない．

C. 研究結果

初回入院時における平均BBS（入院時，退院時；以下同様）は39.8，46.4，平均10m歩行時間は10.5秒，9.1秒，平均10m歩行歩数は20.4歩，17.8歩，平均TUG 12.0秒，10.9秒で，BBS，歩行時間で統計学的に（ $P < 0.05$ ）有意な改善が認められた．計4回の各入退院時においても，同様の傾向が認められた．

D. 考察

リハビリテーションの内容や反復実施の間隔，評価方法の検討を踏まえて，さらなる症例の蓄積が必要である．

E. 結論

PSPに対して短期集中リハビリテーションによる改善効果，反復実施の有用性が示唆された．

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
 - ・古和久典，進行性核上性麻痺に対する短期集中リハビリテーション効果の検討．（第39回日本神経治療学会学術集会，津，2021年10月28日）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

構成労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（分担）研究報告書

若年性パーキンソニズム：PRKN変異剖検例の分子遺伝学と神経病理学的解析

研究分担者 柿田 明美 新潟大学脳研究所 教授

研究要旨 若年性パーキンソン病の病態を知る目的から、PRKN変異剖検例を対象に分子病理学的解析を行った。PARK2の遺伝子検索にはcDNA解析が必要であり、中脳黒質の神経細胞脱落の特徴は共通していた。臨床病理像にはParkin蛋白の減少が関与する。

A. 研究目的

PARK2は、常染色体劣性遺伝形式で最も頻度の高い若年性パーキンソン病であり、原因遺伝子はPRKNである。PRKNは12のexonで構成される。PARK2症例では、点変異、遺伝子重複や欠損、コピー数変異など様々な遺伝子変異が知られている。そこで本研究は、若年性パーキンソン病と臨床診断され、両アレルにPRKNの遺伝子変異を同定したPARK2症例の遺伝学および病理学的検討を行った。

B. 研究方法

新潟大学脳研究所病理学分野で経験した若年性パーキンソニズム患者の剖検例のうちで遺伝子検索が可能であった8例を対象とした。遺伝子検索は、剖検脳からゲノムDNAを抽出し、ダイレクトシーケンス、コピー数多型解析を実施した。また剖検脳からmRNAを抽出しcDNAを作製してシーケンスした。凍結脳から蛋白を抽出し、Parkinのウェスタンブロットを行った。病理検索は、一般染色、および抗Parkin抗体と抗リン酸化 α シヌクレイン抗体による免疫染色により解析した。

（倫理面への配慮）

新潟大学医学部遺伝子倫理委員会の承認を得て行った（承認番号 479, 522）。

C. 研究結果

発症年齢は10-36歳(中央値21歳)、死亡時年齢は63-82歳(中央値70.5歳)、病歴は

38-63年(中央値47年)であり、いずれもL-Dopaに対する反応は良好であった。遺伝子変異はホモ接合5例 (p.C432F/exon6-7重複/exon10-11重複が各1例、exon4欠失2例)、混合ヘテロ接合3例 (p.C432F+exon2-4欠失/exon2三重重複+exon2-3欠失/exon2-3重複+exon3-4欠失が各1例)であった。exon2-3重複+exon3-4欠失の混合ヘテロ接合症例では、ゲノムDNAのコピー数多型解析では、exon2重複のヘテロ接合となり原因変異を同定することができず、cDNAのシーケンスにより初めて原因を同定することができた。病理検索では、中脳黒質緻密層のventrolateralとmedial groupの神経細胞脱落が最も強く、一方paranigralisやdorsal groupの神経細胞数は比較的保たれていた。グリオシスは軽度だった。レビー小体は3例の脳幹や辺縁系に少数認めたが、中脳黒質には認めなかった。全例で、脊髄薄束の髄鞘淡明化、後根神経節の変性と後根の大径有髄線維の消失を認めた。いずれの変異でも、こうした病理組織所見は類似していた。ウェスタンブロットでParkin蛋白は、p.C432F変異例ではわずかに検出されたが、その他の症例では検出できず、また免疫染色でも大脳皮質、被殻、後根神経節の免疫原性は消失していた。

D. 考察

PRKN遺伝子変異を有する若年性パーキンソン病患者の臨床病理像は、Parkin蛋白の機能喪失に起因することが示された。両アレルにおけるexonの再構築：複数のexonにわたる欠失や重複の状況を正確に知るためにはmRNAの解析が必要であることが示された。

E. 結論

PARK2の遺伝子検索では、ゲノムDNA解析だけでは十分とは言えず、cDNAのシーケンスが必要な場合がある。また組織学的には、中脳黒質緻密層の神経細胞脱落の分布と程度はいずれも類似し、Parkin蛋白の減少が関与していると推測する。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Seike N, Yokoseki A, Takeuchi R, Saito K, Miyahara H, Miyashita A, Ikeda T, Aida I, Nakajima T, Kanazawa M, Wakabayashi M, Toyoshima Y, Takahashi H, Matumoro R, Toda T, Onodera O, Ishikawa A, Ikeuchi T, Kakita A. Genetic variations and neuropathologic features of patients with PARK2. *Mov Disord* 2021; 36 (7): 1634-1643. doi: 10.1002/mds.28521.
- 2) Zhang L, Toyoshima Y, Takeshima A, Shimizu H, Tomita I, Onocera O, Takahashi H, Kakita A. Progressive supranuclear palsy: neuropathology of patients with short disease duration due to unexpected death. *Neuropathology* 2021; 41 (3): 174-182. doi: 10.1111/neup.12707.
- 3) Saito R, Hara N, Tada M, Honma Y, Miyashita A, Onodera O, Ikeuchi T, Kakita A (2020 Aug 12). Novel *CHP1* mutation in autosomal-recessive cerebellar ataxia: autopsy features of two siblings. *Acta Neuropathol Commun* 2020; 8 (1): 134. doi:10.1186/s40478-020-01008-2.
- 4) Saito R, Shimizu H, Miura T, Hara N, Miyashita A, Kawachi I, Sanpei K, Honma Y, Onodera O, Ikeuchi T, Kakita A (2020 June 3). Oculopharyngodistal myopathy with coexisting histology of systemic neuronal intranuclear inclusion disease: clinicopathologic features of an autopsied patient harboring CGG repeat expansions in *LRP12*. *Acta Neuropathol Commun* 2020; 8: 75. doi: 10.1186/s40478-020-00945-2.
- 5) Ito J, Shimizu H, Ohta K, Idezuka J, Tanaka H, Kondo H, Nakajima T, Takahashi H, Onodera O, Kakita A (2020 Feb; Epub 2019 Nov 26). ALS with pallido-nigro-Luysian degeneration: a clinicopathological study. *Ann Neurol* 2020; 87 (2): 302-312. doi: 10.1002/ana.25652.
- 6) Tanaka H, Shimizu H, Yonemochi Y, Ozawa T, Toyoshima Y, Nakajima T, Kakita A (Epub 2022 Mar 2). Fibrodysplasia ossificans progressive: histopathological implications of aberrant BMP signaling for CNS dysgenesis. *Neuropathol Appl Neurobiol*, in press. doi: 10.1111/nan.12805.
- 7) Sainouchi M, Tada M, Fitrah YA, Hara N, Tanaka K, Idezuka J, Aida I, Nakajima T, Miyashita A, Akazawa K, Ikeuchi T, Onodera O, Kakita A

(2022 April; Epub 2021 Dec 15). *Brain TDP-43 pathology in corticobasal degeneration: topographical correlation with neuronal loss*. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2022; 48 (3): e12786. doi: 10.1111/nan.12786.

- 8) Sainouchi M, Tanaka H, Shimizu H, Mashima T, Fukushima T, Ishihara T, Makino K, Onodera O, Kakita A (2021 Sep; Epub 2021 Apr 21). Hemiplegic type ALS: clinicopathological features of two autopsied patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021; 92 (9): 1014-1016. doi: 10.1136/jnnp-2021-326257.

- 9) Sainouchi M, Hatano Y, Tada M, Ishihara T, Ando S, Kato T, Tokunaga J, Ito G, Miyahara H, Toyoshima Y, Yokoseki A, Ozawa T, Akazawa K, Onodera O, Kakita A (2021 Jun 7). A novel splicing variant of *ANXA11* in a patient with amyotrophic lateral sclerosis: histologic and biochemical features. *Acta Neuropathol Commun* 2021; 9 (1): 106. doi: 10.1186/s40478-021-01202-w.

2. 学会発表

- 1) Tada M, Hatano Y, Takeshima A, Saito R, Saji E, Tokutake T, Ishihara T, Toyoshima Y, Onodera O, Kakita A. Clinicopathologic study of two patients with amyotrophic lateral sclerosis harboring TBK1 mutations. 第62回日本神経学会 2021年5月19-22日. 京都Web.

- 2) Sainouchi M, Hatano Y, Tada M, Ishihara T, Miyahara H, Toyoshima Y, Ozawa T, Ito G, Onodera O, Kakita A. A novel splicing variant of ANXA11 in a patient with amyotrophic lateral sclerosis: histologic and biochemical features. 第62回日本神経病理学会 2021年5月27-29日. 東京Web.

- 3) Tada M, Hasegawa A, Hara N, Ishihara T, Miyashita A, Koike R, Onodera O, Ikeuchi T, Kakita A. Clinicopathologic features of a patient with nemaline myopathy and intellectual disability harboring a ADSS1L1 mutation. 第62回日本神経病理学会 2021年5月27-29日. 東京Web.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィの診断能実証研究

研究分担者：齊藤祐子（東京都健康長寿医療センター・老年病理学研究チーム）

研究要旨

高齢者ブレインバンク剖検コホート登録連続開頭剖検症例を用いて Lewy 小体病診断における ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィの診断能を検討した。

A. 研究目的

Parkinson 病や Lewy 小体型認知症などの Lewy 小体病（LBD）では、¹²³I-メタヨードベンジルグアニジン（MIBG）心筋シンチグラフィが LBD の診断的バイオマーカーとして使用されているが、これまでの ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィの診断精度研究は臨床診断を参照基準とした研究に限られていた。高齢者ブレインバンク剖検コホート登録症例を用いて LBD 診断の gold standard である病理診断に対する ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィの診断能を明らかにする。

B. 研究方法

2006 年から 2021 年までの高齢者ブレインバンク登録連続開頭剖検例から ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィ撮像症例を抽出し、シンチグラフィ検査結果と病理診断から診断能指標を求めた。LBD における ¹²³I-MIBG の取り込み低下の原因と想定される心臓交感神経の残存量を tyrosine hydroxylase 免疫染色を用いて評価し、検査結果との相関を求めた。

（倫理面への配慮）

センター内倫理委員会より承認を得た。

C. 結果および考察

56 例が抽出され、うち 30 例が LBD、26 例が非 LBD であった。

心縦隔比早期相が感度 70.0%、特異度 96.2%、後期相が感度 80.0%、特異度 92.3% であった。残存する tyrosine hydroxylase 免疫染色陽性線維面積は心縦隔比と強い正の相関を示した。

D. 結論

¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィは LBD に対し高い特異性を持ち、確定診断指標となり得ることを病理学的に証明した。

E. 健康被害状況

剖検例の検討であり、被害はない。

F. 研究発表

1. 論文発表

Matsubara T, et al. Autopsy Validation of the Diagnostic Accuracy of ¹²³I-Metaiodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy for Lewy Body Disease. Neurology. 2022. in Press

2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

進行性核上性麻痺（PSP）の皮質病変

研究分担者 岩崎靖¹⁾

研究協力者 吉田眞理¹⁾、宮原弘明¹⁾、赤木明生¹⁾、陸雄一^{1,2)}、曾根淳¹⁾、
安藤孝志^{1,2)}、矢端博行^{1,3)}、古泉龍一^{1,4)}、橋本里奈⁵⁾、饗場郁子⁵⁾

1) 愛知医科大学加齢医科学研究所、2) 名古屋大学神経内科、3) 滋賀医科大学脳神経内科、
4) 横浜市立大学神経内科・脳卒中医学、5) 国立病院機構東名古屋病院神経内科

研究要旨

臨床的に原発性側索硬化症（PLS）が疑われ、病理学的に進行性核上性麻痺（PSP）と診断された 2 例の病変分布を病理学的に明らかにした。PSP-PLS 例は臨床的に左右差を伴う一側上下肢の運動障害と錐体路徴候で発症し、緩徐に進行する経過をとった。病理学的には中心前回を含む前頭葉から頭頂葉に強い神経細胞脱落と NFT、pretangle, coiled body, tufted astrocyte, thread の PSP の 4 リピートタウの蓄積を認め、淡蒼球、視床下核、黒質、脳幹部被蓋、小脳歯状核の変性は軽度であった。左右差を示す運動障害を主徴とする PSP の存在に留意が必要である。

A. 研究目的

進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy, PSP）は臨床的にパーキンソンズを呈する疾患としてパーキンソン病に次いで頻度の高い神経変性疾患であるが、臨床像は多様で、生前診断を困難にすることも少なくない。2017 年に MDS が PSP の臨床診断基準を改訂¹⁾し、Richardson's syndrome (PSP-RS) を典型例として 8 亜型を示したが、PSP-primary lateral sclerosis (PLS) は採用されていない。PSP は病理学的に前頭葉、基底核、脳幹部、小脳歯状核を主体に 4 リピート（4R）タウが凝集し、神経細胞とグリア細胞に NFT、pretangle, coiled body, tufted astrocyte, thread を形成する。愛知医科大学加齢医科学研究所ブレインリソースセンター（AKBRC）で病理学的に PSP と診断された症例の中に、臨床的に PLS が疑われた症例が存在していたので、病理学的に病変分布を評価し、その特徴と位置づけを検討した。

B. 研究方法

対象は 2019 年～2020 年の AKBRC の 298 剖検例中病理学的に PSP と診断された 14 例の中で、臨床的に PLS が疑われた 2 例を、MDS PSP 臨床診断基準から probable PSP-RS と診断された 10 症例と比較した。病理学的検索は、前頭葉、側頭葉、中心前回、中心後回、頭頂葉、後頭葉、被蓋、尾状核、淡蒼球、視床下核、視床、中脳、橋、延髄、脊髄、小脳歯状核、脊髄の各領域に HE 染色、KB 染色、抗リン酸タウ抗体、抗 4R タウ抗体の免疫組織化学染色、Gallyas-Braak (G-B) 鍍銀染色を施行し、神経細胞脱落とグリオシスとタウ蓄積を検討した。

（倫理面への配慮）剖検例はすべて愛知医科大学医学部倫理委員会の承認を得た「病理解剖および愛知医科大学加齢医科学研究所ブレインリソースセンターへの登録」に関する親族の同意書を文書で取得した。

C.研究結果

1) 臨床経過

【PSP-PLS 症例 1】

61 歳頃左手の巧緻運動障害で発症し、数年後から左上下肢の運動障害が悪化、それから数年して右手の不自由を自覚、徐々に四肢の運動障害が進行した。神経内科初診時は、神経学的に左優位の両側不全麻痺、腱反射全般性亢進、Babinski 土/+を認めるも、姿勢反射障害、眼球運動障害、無動は乏しく、皮質性感覚障害や失行 (limb apraxia)、失認、失語症はなかった。頭部 MRI は右優位の両側中心前回の萎縮、DAT SPECT の両側集積低下を認めた。初診時は運動障害と錐体路徴候、DAT SPECT の集積低下より PSP あるいは大脳皮質基底核症候群 (corticobasal syndrome, CBS) を疑ったが、運動障害の進行はあるものの、易転倒性、眼球運動障害、無動などは乏しく、下位運動ニューロン徴候 (LMN) は確認できなかったが、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の精査のため EMG を行うも LMN 障害は確認されず、PLS の疑いと診断された。嚥下障害が出現し誤嚥性肺炎をおこし全経過 7 年で死亡した。

【PSP-PLS 症例 2】

74 歳頃左下肢の運動障害で発症し、数年後に左上肢の運動障害が出現、それから数年後の神経内科初診時は、左上肢の肢節運動失行と痙性、左優位の腱反射亢進を認めた。右上下肢にも痙性が進行、81 歳時左半側空間無視が出現した。臨床的に錐体外路徴候や LMN 徴候は乏しく、CBS や ALS の診断は困難で、globular glial tauopathy (GGT) などが疑われた。頭部 MRI で右中心前回から補足運動野に局限した萎縮を認めた。全経過 7 年。

【PSP-RS 群】

MDS の PSP 診断基準で PSP-RS と診断された 10 例は、発症時平均年齢 73.9 ± 6.6 年 (63-81)、死亡時平均変性 80.7 ± 6.1 年 (70/89)、平均罹

病期間 6.9 ± 3.5 (2-13) 年、男:女=8.2 であった。

2) 病理学的所見

PSP-PLS 2 例は、肉眼的に中心前回皮質の萎縮を認め、前頭葉から頭頂葉穹隆面の皮質の神経細胞脱落とグリオース、表層の海綿状変化を認めた。中心前回は Betz 巨細胞の脱落と macrophage の集簇像を認めたが、TDP-43 陽性封入体はみられなかった。淡蒼球、視床下核、黒質の細胞脱落は PSP-RS に比して軽度であり、脳幹部被蓋、小脳歯状核の細胞脱落も軽度であった。延髄錐体の萎縮、淡明化、脊髄の両側錐体路変性を認めた。抗リン酸化タウ抗体の免疫組織化学、Gallyas-Braak 嗜銀染色では、中心前回には多数の NFT、pretangle, tufted astrocyte, coiled body, thread を認めた。大脳皮質のタウの出現量は、PSP-RS に比して強く、一方脳幹部被蓋や小脳歯状核の出現量は軽度であった。またタウの細胞病理としては、神経細胞やグリア細胞の封入体は、PSP として矛盾しない像で、astrocytic plaque や globular glial inclusion と診断する像はみられなかった。

加齢性変化はアルツハイマー病の病理像の程度は軽度、TDP-43 陽性封入体はみられず、 α -synuclein 陽性像はなかった。

D.考察

2017 年に改訂された MDS の PSP の臨床診断基準では PSP-RS を典型例として、PSP-OM、PSP-PI、PSP-P、PSP-F、PSP-CBS、PSP-PGF、PSP-SL の 8 つの臨床診断基準を呈示した。PSP-PLS、PSP-C は症例数が少なく、臨床病理像が不明確で生前の臨床診断基準の作成に至らなかったとした。

PSP-PLS の 2 例の臨床像を MDS の PSP 臨床診断基準に後方視的に当てはめると、症例 1 の運動障害は limb apraxia としては不明瞭で、錐

体路徴候は診断基準に含まれていないため、支持的症状として嚙下障害が抽出されるのみであった。症例2は、limb apraxia が確認されているため suggestive PSP に該当した。

病理学的には、PSP-PL 例は肉眼的に中心前回を中心に前頭葉から頭頂葉まで穹隆面の皮質と皮質下白質の萎縮が強く、組織学的に中心前回の Betz 巨細胞の脱落とグリオーシスが PSP-RS より高度であった (図 1、2)。また、大脳皮質の変性がきわめて高度であるのに対して、通常 PSP-RS で強い変性がみられる淡蒼球、視床下核、黒質、脳幹部被蓋、小脳歯状核の変性が軽いため、中心前回とその近傍の変性によるいわゆる上位運動ニューロンの障害が前景となり、PSP-RS でみられる症候が乏しかったと考えられた。大脳皮質および皮質下白質の 4R タウの沈着も、PSP-RS より高度に認め、特に皮質下白質の threads の出現量は多かった (図 3、4)。一方、抗リン酸化 TDP-43 抗体による免疫染色では、上位および下位運動ニューロン系には陽性像は確認できず、PSP の 4R タウオパチーに TDP-43 の蛋白変性が重畳している可能性は乏しいと考えられた。

PSP の錐体路変性の報告は、Josephs ら²⁾、Nagao ら³⁾にみられる。Josephs らは皮質脊髓路変性を伴う 12 例の 4R タウオパチーの症例を解析し、中心前回の変性を伴い、PSP に類似するが、オリゴデンドログリアに globular inclusions を認めたとし、これらの症例は 2013 年に GGT として位置づけられることになった。Nagao らは、UMN 徴候のみを認めた全経過 12 年の 77 歳女性の PSP の症例を解析し、中心前回に限局した 4R タウオアパチーが PLS の臨床像の背景病理になっていると考察した。今回の PSP-PLS の 2 症例は Nagao らの症例に類似し、皮質下白質や皮質脊髓路の変性は、coiled body や thread の出現量が多いこと、すなわちオリゴデンドログリアのタウ蓄積量が影響してい

ると考えられた。PLS、ALS という純粋な運動ニューロン疾患と、症候学的にどのように鑑別可能であるのかが、臨床病理学的課題である。PLS の疾患概念には議論があるが、両下肢の対称的な痙性対麻痺が主要な症候であることを考えると、PSP-PLS が示す非対称性の痙性麻痺、あるいは limb apraxia を示す場合には鑑別疾患として PSP を考えることが重要と考えられる。

E. 結論

臨床的に PLS が疑われ、病理学的に PSP の 4R タウオパチーを示した 2 例を PSP-RS と比較検討した。中心前回に変性が限局する PSP では、臨床的に非対称性の UMN 徴候を示し、PLS との鑑別が問題となる。

引用文献

- 1) Höglinger GU, et al. *Mov Disord* 2017; 32: 853-864.
- 2) Josephs KA, et al. *JNEN* 2006;65:396-405.
- 3) Nagao S, et al. *J Neurol Sci* 2012;323:147-153.



図 1. PSP-PLS 症例 1 の右半球中心前回 (矢印) を通る冠状断断面。中心前回皮質と皮質下白質の萎縮を認める。Bar : 2 cm.

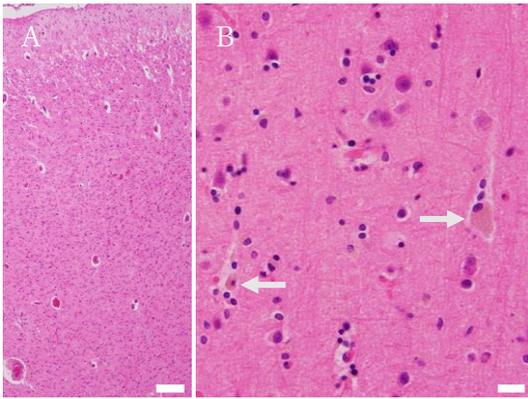


図 2. PSP-PLS 症例 1 の中心前回。神経細胞の脱落とグリオシス (A)、Betz 巨細胞の脱落と macrophage の集簇像 (B、矢印) を認める。A, B : HE 染色、Bar : A 200 μ m, B 20 μ m.

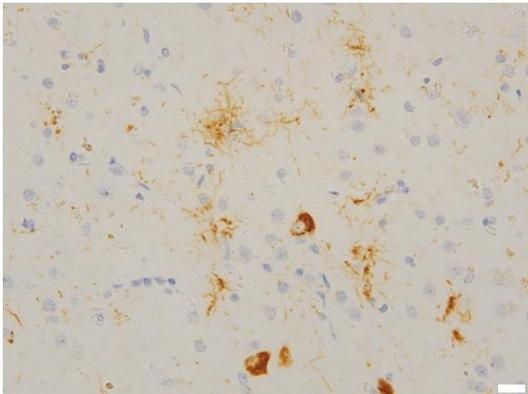


図 3. PSP-PLS 症例 1 の中心前回。NFT, tufted astrocyte, threads を認める。抗 RD4 抗体免疫染色、Bar : 20 μ m.

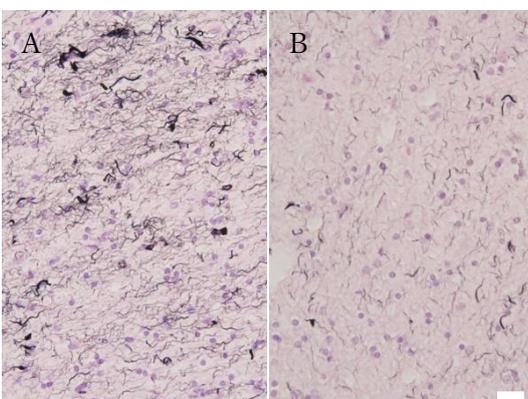


図 4. PSP-PLS 症例 1 (A) には多数の coiled body と threads を認める。PSP-RS (B) の皮質下白質。Gallyas-Braak 嗜銀染色、Bar : 20 μ m.

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

論文発表

1. Ando T, Yokoi F, Riku Y, Akagi A, Miyahara H, Hasegawa M, Katsuno M, Yoshida M and Iwasaki Y. The hot cross bun sign in corticobasal degeneration. *Neuropathology*. 2021; 41(5): 376-380.
2. Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Yamada M, Kimura A, Inuzuka T, Miyahara H, Goto Y, Nishino I, Yoshida M and Shimohata T. Clinicopathological findings of a mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes/Leigh syndrome overlap patient with a novel m.3482A>G mutation in MT-ND1. *Neuropathology*. 2021; 41(1): 84-90.
3. Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Kawai Y, Akagi A, Riku Y, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T and Yoshida M. System degeneration in an MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease case with an unusually prolonged akinetic mutism state. *Prion*. 2021; 15(1): 12-20.
4. Iwase T, Yoshida M, Iwasaki Y, Suzuki S, Yabata H, Koizumi R, Moriyoshi H and Yazawa I. Selective extension of cerebral vascular calcification in an autopsy case of Fahr's syndrome associated with asymptomatic hypoparathyroidism. *Neuropathology*. 2021; 41(5): 387-395.
5. Kikumoto M, Nezu T, Shiga Y, Motoda A, Toko M, Kurashige T, Ueno H, Takahashi T, Morino H, Sone J, Iwasaki Y, Sobue G and Maruyama H. Case of Neuronal Intranuclear Inclusion Disease with Dynamic Perfusion Changes Lacking Typical Signs on Diffusion-Weighted Imaging. *Neurol Genet*. 2021; 7(4): e601.

6. Kuzuya M, Shi R Q, Yanagawa M, Watanabe K, Samizo S, Ando R, Miyahara H, Iwasaki Y and Yoshida M. Cerebral pathological findings in long-lived patient with Werner syndrome and dementia. *Geriatr Gerontol Int.* 2021; 21(8): 743-745.
7. Miyahara H, Natsumeda M, Kanemura Y, Yamasaki K, Riku Y, Akagi A, Oohashi W, Shofuda T, Yoshioka E, Sato Y, Taga T, Naruke Y, Ando R, Hasegawa D, Yoshida M, Sakaida T, Okada N, Watanabe H, Ozeki M, Arakawa Y, Yoshimura J, Fujii Y, Suenobu S, Ihara K, Hara J, Kakita A, Yoshida M and Iwasaki Y. Topoisomerase II β immunoreactivity (IR) co-localizes with neuronal marker-IR but not glial fibrillary acidic protein-IR in GLI3-positive medulloblastomas: an immunohistochemical analysis of 124 medulloblastomas from the Japan Children's Cancer Group. *Brain Tumor Pathol.* 2021; 38(2): 109-121.
8. Nihonmatsu-Kikuchi N, Yu X J, Matsuda Y, Ozawa N, Ito T, Satou K, Kaname T, Iwasaki Y, Akagi A, Yoshida M, Toru S, Hirokawa K, Takashima A, Hasegawa M, Uchihara T and Tatebayashi Y. Essential roles of plexin-B3(+) oligodendrocyte precursor cells in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Commun Biol.* 2021; 4(1): 870.
9. Ohno Y, Ikeda T, Sakurai K, Yamada K, Tomonari T, Iwasaki Y, Yoshida M and Matsukawa N. Rapid Progression of White Matter Signal Changes and Frontotemporal Atrophy in Globular Glial Tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2021; 80(5): 480-483.
10. Riku Y, Seilhean D, Duyckaerts C, Boluda S, Iguchi Y, Ishigaki S, Iwasaki Y, Yoshida M, Sobue G and Katsuno M. Pathway from TDP-43-Related Pathology to Neuronal Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Lobar Degeneration. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(8): 3843.
11. Riku Y, Yoshida M, Tamura T, Kamiyo M, Yasui K, Kameyama T, Katsuno M, Sobue G and Iwasaki Y. Unexpected postmortem diagnoses in cases of clinically diagnosed amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology.* 2021; 41(6): 457-467.

学会発表

1. 古泉龍一、岩崎靖、守吉秀行、矢端博行、安藤孝志、赤木明生、陸雄一、宮原弘明、吉田眞理、田中章景. 臨床、病理の両面から進行性核上性麻痺と Parkinson 病の合併が確認された 87 歳女性例. 第 62 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2021 年 5 月 27 日 東京都
2. 安藤孝志、横井風児、陸雄一、赤木明生、宮原弘明、長谷川成人、勝野雅央、吉田眞理、岩崎靖. Hot cross bun sign を呈した大脳皮質基底核変性症の 1 剖検例. 第 62 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2021 年 5 月 27 日 東京都
3. 宮原弘明、赤木明生、陸雄一、大塚康史、酒井素子、曾根淳、吉田眞理、岩崎靖. 亜急性硬化性全脳炎に続発するタウオパチーの臨床病理学的な特徴. 第 62 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2021 年 5 月 29 日 東京都
4. 古泉龍一、近藤隼人、守吉秀行、矢端博行、安藤孝志、赤木明生、陸雄一、宮原弘明、吉田眞理、後藤洋二、岩崎靖、田中章景. 広い脊髄髄節にマクロファージ浸潤像を認めた帯状疱疹の 101 歳女性例. 第 62 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2021 年 5 月 29 日 東京都
5. Yoshida M, Yasui K, Uchida U, Ono N, Ito K, Ito Y, Akagi A, Riku Y, Miyahara H, Iwasaki Y. Pathological background of aphasia associated with neurodegenerative diseases.

第 62 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2021
年 5 月 28 日 東京都

6. Riku Y, Akagi A, Hasegawa M, Miyahara H,
Yoshida M, Katsuno M, Sobue G, Iwasaki Y.
TDP-43 in motor neuron system of PSP and CBD
cases. 第 62 回日本神経病理学会総会学術研究
会. 2021 年 5 月 28 日 東京都

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他 なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
保住 功	特発性基底核石灰化症	ケア・ネット	「希少疾病ライブラリ」	ケア・ネット	東京	2021	-
保住 功	特発性基底核石灰化症の分子病態	保住 功	Annual review 神経 2021	中外医学社	東京	2022	印刷中

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tohnai G, Nakamura R, Atsuta N, Nakatochi M, Hayashi N, Ito D, Watanabe H, Katsuno M, Izumi Y, Taniguchi A, Kanai K, Morita M, Kano O, Kuwabara S, Oda M, Abe K, Aoki M, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Ishihara T, Kawata A, Yokota T, Hasegawa K, Nagano I, Yabe I, Tanaka F, Kuru S, Hattori N, Nakashima K, Kaji R, Sobue G	Mutation screening of the DNAJC7 gene in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis	Neurobiol Aging	113	131-136	2022
Ando T, Riku Y, Akagi A, Miyahara H, Hirano M, Ikeda T, Yabata H, Koizumi R, Oba C, Morozumi S, Yasui K, Goto A, Katayama T, Sakakibara S, Aiba I, Sakai M, Konagaya M, Mori K, Ito Y, Yuasa H, Nomura M, Kristine Joyce L, Porto, Mitsui J, Tsuji S, Mimuro M, Hashizume Y, Katsuno M, Iwasaki Y, Yoshida M	Multiple system atrophy variant with severe hippocampal pathology	Brain Pathol	32(1)	13002	2022
Takamatsu Y, Aiba I	Skeletal muscle loss and body composition in progressive supranuclear palsy: A retrospective cross-sectional study	PLOS ONE	16(6)	e0253079	2021

Seike N, Yokoseki A, Takeuchi R, Saito K, Miyahara H, Miyashita A, Ikeda T, Aida I, Nakajima T, Kanazawa M, Wakabayashi M, Toyoshima Y, Takahashi H, Matsumoto R, Toda T, Onodera O, Ishikawa A, Ikeuchi T, Kakita A.	Genetic variations and neuropathologic features of patients with PRKN mutations	Mov Disord	36(7)	1634-1643	2021
Hirayama T, Izumi Y, Nakayama Y, Shibukawa M, Ebihara S, Kano O	Communicating the diagnosis: a survey of patients with amyotrophic lateral sclerosis and their families in Japan	Acta Neurol Belg	122(2)	471-478	2022
Oki R, Izumi Y, Nodera H, Sato Y, Nokihara H, Kanai K, Sonoo M, Urushitani M, Nishinaka K, Atsuta N, Kohara N, Shimizu T, Kikuchi H, Oda M, Ikeda K, Nagai M, Komai K, Kojima Y, Kuzume D, Iose S, Shimohama S, Abe K, Ito H, Noda K, Ishihara T, Morita M, Shimohata T, Teramukai S, Kagimura T, Noma K, Yanagawa H, Kuwabara S, Kaji R	The Japanese Early-Stage Trial of High-Dose Methylcobalamin for Amyotrophic Lateral Sclerosis (JETALS): Protocol for a Randomized Controlled Trial	JMIR Res Protoc	7(12)	e12046	2018
Kokubo Y, Morimoto S, Sasaki R, Hasegawa M, Ishiura H, Tsuji S, Yoshida M, Yamazoe N, Miyazaki M, Kuzuhara S	An immigrant family with Kii Amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism–dementia complex	Neurol Sci	43(2)	1423-1425	2021
Ito M, Yamauchi A, Urano M, Kato T, Matsuo M, Nakashima K, Saito K	Epidemiological investigation of spinal muscular atrophy in Japan	Brain Dev	44(1)	2-16	2022
Kato T, Urano M, Matsuo M, Saito K	An Overview of the Clinical Characteristics of Japanese Patients with Spinal Muscular Atrophy: Data from	TWMUJ	5	93-102	2021
Oshiro S, Baba T, Takeda A	Levodopa-carbidopa intestinal gel therapy may cause “Supra-ON freezing of gate” in patients with Parkinson's disease with diphasic dyskinesia	eNeurologicalSci	25	100387	2021

Deshimaru M, Mishima T, Watanabe T, Kubota K, Hosoi M, Kinoshita-Kawada M, Yuasa-Kawada J, Ikeda M, Mori M, Murata Y, Abe T, Enjoji M, Kiyonari H, Kodama S, Fujioka S, Iwasaki K, Tsuboi Y	Behavioral profile in a Dctn1G71A knock-in mouse model of Perry disease	Neurosci Lett	764	136234	2021
Deshimaru M, Kinoshita-Kawada M, Kubota K, Watanabe T, Tanaka Y, Hirano S, Ishidate F, Hiramoto M, Ishikawa M, Uehara Y, Okano H, Hirose S, Fujioka S, Iwasaki K, Yuasa-Kawada J, Mishima T, Tsuboi Y	DCTN1 Binds to TDP-43 and Regulates TDP-43 Aggregation	Int J Mol Sci	22 (8)	3985	2021
Kitaoji T, Noto Y, Kojima Y, Tsuji Y, Mizuno T, Nakagawa M	Quantitative assessment of muscle echogenicity in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A by automatic thresholding methods	Clin Neurophysiol	132(10)	2693-2701	2021
Nonaka M, Itakura T, Kawano H, Matsuno R, Omachi T, Isozaki H, Kamei T, Takeda J, Asai A	Resection of oculomotor nerve lesions using continuous stimulation of the oculomotor nerve proximal to the lesion: A technical report	World Neurosurg	152	56-60	2021
Nonaka M, Isozaki H, Komori Y, Kamei T, Takeda J, Nonaka Y, Yabe I, Zaitzu M, Nakashima K, Asai A	Number of surgeries performed during the lifetime of patients with myelomeningocele	J Neurosurg Pediatr	In press		2022
Naito N, Nonaka M, Miyata M, Ueno K, Kamei T, Asai A	Treatment of refractory giant suprasellar arachnoid cyst by endoscopic expansion of a fenestrated stoma	Surg Neurol Int	In press		2022
Ogawa M, Oyama G, Sekimoto S, Hatano T, Hattori N	Current Status of Telemedicine for Parkinson's Disease in Japan: A Single-Center Cross-Sectional Questionnaire Survey	J Mov Disord	15(1)	58-61	2022
Une M, Yamakawa M, Watanabe Y, Uchino K, Honda N, Adachi M, Nakanishi M, Umezawa A, Kawata Y, Nakashima K, Hanajima R	SOD1-interacting proteins: Roles of aggregation cores and protein degradation systems	Neurosci Res	170	295-305	2021

Watanabe Y, Ogino M, Ichikawa H, Hanajima R, Nakashima K	The Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) for Japanese ALS and FTD patients	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener	22(1-2)	66-72	2021
Kurita H, Ozawa K, Yamada M, Inden M, Hirata K, Hozumi I	Evaluation of headaches in primary brain calcification in Japan	Neurol Clin Neurosci	9(6)	459-465	2021
Inden M, Kurita H, Hozumi I	Characteristics and therapeutic potential of sodium-dependent phosphate cotransporters in relation to idiopathic basal ganglia calcification	J Pharmacol Sci	148(1)	152-155	2022
Revankar GS, Hattori N, Kajiyama Y, Nakano T, Mihara M, Mori E, Mochizuki H	Ocular fixations and presaccadic potentials to explain pareidolias in Parkinson's disease	Brain Commun	2(1)	fcaa073	2020
Eguchi K, Shirai S, Matsushima M, Kano T, Ichikawa T, Yamazaki K, Hamauchi S, Sasamori T, Seki T, Kitagawa M, Shiraishi H, Houkin K, Sasaki H, Yabe I	Chronic deep brain stimulation reduces cortical β - γ phase amplitude-coupling in patients with Parkinson's disease	Parkinsonism Relat Disord	89	148-150	2021
Eguchi K, Shirai S, Matsushima M, Kano T, Yamazaki K, Hamauchi S, Sasamori T, Seki T, Hirata K, Kitagawa M, Otsuki M, Shiga T, Houkin K, Sasaki H, Yabe I	Correlation of active contact location with weight gain after subthalamic nucleus deep brain stimulation: a case series	BMC Neurol	21(1)	351	2021
Tanaka H, Shimizu H, Yonemochi Y, Ozawa T, Toyoshima Y, Nakajima T, Kakita A	Fibrodysplasia ossifications progressive: histopathological implications of aberrant BMP signaling for CNS dysgenesis	Neuropathol Appl Neurobiol		e12805	In press
Sainouchi M, Tada M, Fitrah YA, Hara N, Tanaka K, Idezuka J, Aida I, Nakajima T, Miyashita A, Akazawa K, Ikeuchi T, Onodera O, Kakita A	Brain TDP-43 pathology in corticobasal degeneration: topographical correlation with neuronal loss	Neuropathol Appl Neurobiol	48 (3)	e12786	2022
Sainouchi M, Tanaka H, Shimizu H, Mashima T, Fukushima T, Ishihara T, Makino K, Onodera O, Kakita A	Hemiplegic type ALS: clinicopathological features of two autopsied patients	J Neurol Neurosurg Psychiatry	92 (9)	1014-1016	2021

Zhang L, Toyoshima Y, Takeshima A, Shimizu H, Tomita I, Onocera O, Takahashi H, Kakita A	Progressive supranuclear palsy: neuropathology of patients with short disease duration due to unexpected death	Neuropathology	41 (3)	174-182	2021
Sainouchi M, Hatano Y, Tada M, Ishihara T, Ando S, Kato T, Tokunaga J, Ito G, Miyahara H, Toyoshima Y, Yokoseki A, Ozawa T, Akazawa K, Onodera O, Kakita A	Correction to: A novel splicing variant of ANXA11 in a patient with amyotrophic lateral sclerosis: histologic and biochemical features	Acta Neuropathol Commun	9 (1)	115	2021
Matsubara T, Kameyama M, Tanaka N, Sengoku R, Orita M, Furuta K, Iwata A, Arai T, Maruyama H, Saito Y, Murayama S	Autopsy Validation of the Diagnostic Accuracy of 123I-Metaiodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy for Lewy Body Disease	Neurology	98(16)	e1648-e1659	2022
Hayakawa M, Matsubara T, Mochizuki Y, Takeuchi C, Minamitani M, Imai M, Kosaki K, Arai T, Murayama S	An autopsied case report of spastic paraplegia with thin corpus callosum carrying a novel mutation in the SPG11 gene: widespread degeneration with eosinophilic inclusions	BMC Neurol	22(1)	2	2022
Kubo S, Matsubara T, Taguchi T, Sengoku R, Takeuchi A, Saito Y	Parkinson's disease with a typical clinical course of 17 years overlapped by Creutzfeldt- Jakob disease: an autopsy case report	BMC Neurol	21(1)	480	2021
Matsubara T, Saito Y, Kurashige T, Higashihara M, Hasegawa F, Ogasawara M, Iida A, Nishino I, Adachi T, Kubota A, Murayama S	Neuropathy/intranuclear inclusion bodies in oculopharyngodistal myopathy: A case report	eNeurologicalSci	24	100348	2021
Matsubara T, Izumi Y, Oda M, Takahashi M, Maruyama H, Miyamoto R, Watanabe C, Tachiyama Y, Morino H, Kawakami H, Saito Y, Murayama S	An autopsy report of a familial amyotrophic lateral sclerosis case carrying VCP Arg487His mutation with a unique TDP-43 proteinopathy	Neuropathology	41(2)	118-126	2021
小久保康昌	紀伊半島に多発するALSとALS-parkinsonism dementia complex.	脳神経内科	95(4)	489-495	2021
中島孝	装着型サイボーグHAL	MD Frontier	2(1)	19-25	2022

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人国立病院機構松江医療センター

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 井岸 正

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 名誉院長

(氏名・フリガナ) 中島 健二

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立病院機構 松江医療センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 大野 英男

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・教授
(氏名・フリガナ) 青木 正志・アオキ マサシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東北大学	<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

※3の新指針制定前であったため、旧指針に基づき審査承認を得て継続実施中

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人千葉大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 中山 俊憲

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究院・教授

(氏名・フリガナ) 桑原 聡・クワバラ サトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	千葉大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年3月22日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 学校法人愛知医科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 祖父江 元

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 学長
(氏名・フリガナ) 祖父江 元・ソブエ ゲン

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	愛知医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職 名 医学研究科長

氏 名 岩井 一宏

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・教授

(氏名・フリガナ) 高橋 良輔 (タカハシ リョウスケ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年 3月30日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 藤井 輝夫

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院・特任教授

(氏名・フリガナ) 辻 省次・ツジ ショウジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年3月30日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 藤井 輝夫

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究 (20FC1049)
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院・脳神経内科・教授
(氏名・フリガナ) 戸田 達史・トダ タツシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人国立病院機構相模原病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 金田 悟郎

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 神経内科/神経難病研究室・医長/室長

(氏名・フリガナ) 長谷川一子・ハセガワカズコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	相模原病院倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4 年 3 月 28 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人国立病院機構
東名古屋病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 奥田 聡

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 臨床研究部・臨床研究部長
(氏名・フリガナ) 饗場郁子・アイバイクコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立病院機構東名古屋病院	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講国立病院機構東名古屋病院 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人新潟大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 牛木 辰男

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業2. 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究3. 研究者名 (所属部署・職名) 脳研究所・教授(氏名・フリガナ) 池内 健・イケウチ タケシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	新潟大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 徳島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 河村保彦

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医歯薬学研究部・教授
(氏名・フリガナ) 和泉 唯信・イズミ ユイシン

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	愛知医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4 年 3 月 25 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人新潟大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 牛木 辰男

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 脳研究所 教授

(氏名・フリガナ) 小野寺 理 ・ オノデラ オサム

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 徳島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 河村 保彦

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医歯薬学研究部・特命教授
(氏名・フリガナ) 梶 龍児・カジ リュウジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人九州大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 石橋 達朗

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究院・教授

(氏名・フリガナ) 磯部 紀子・イソベ ノリコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4 年 3 月 2 8 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人三重大学
所属研究機関長 職 名 学長
氏 名 伊藤 正明

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院地域イノベーション学研究科・招へい教授
(氏名・フリガナ) 小久保 康昌・コクボ ヤスマサ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	三重大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 静岡社会健康医学大学院大学

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 宮地良樹

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 教授
(氏名・フリガナ) 小島原典子(コジマハラノリコ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 丸 義朗

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 ・ 特任教授

(氏名・フリガナ) 齋藤 加代子 ・ サイトウ カヨコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京女子医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由 :)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由 :)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容 :)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東海国立大学機構

所属研究機関長 職 名 機構長

氏 名 松尾 清一

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 岐阜大学大学院医学系研究科・脳神経内科学分野・教授
(氏名・フリガナ) 下畑 享良・シモハタ タカヨシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	岐阜大学大学院医学系研究科 医学研究等倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4 年 4 月 7 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立精神・神経医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 中込 和幸

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 病院・特命副院長・脳神経内科診療部長

(氏名・フリガナ) 高橋 祐二・タカハシ ユウジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立精神・神経医療研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立病院機構仙台西多賀病院

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 武田 篤

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 仙台西多賀病院 院長
(氏名・フリガナ) 武田 篤 タケダ アツシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立病院機構仙台西多賀病院	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 福岡大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 朔 啓二郎

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部 ・ 教授

(氏名・フリガナ) 坪井 義夫 ・ ツボイ ヨシオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	福岡大学病院臨床研究審査会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4 年 3 月 28 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人国立病院機構新潟病院

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 中島 孝

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 院長

(氏名・フリガナ) 中島 孝・ナカジマ タカシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立病院機構新潟病院	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4 年 3 月 28 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人鹿児島大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 佐野 輝

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 学術研究院医歯学域医学系 教授
(氏名・フリガナ) 中村 雅之 ・ ナカムラ マサユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	鹿児島大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都府公立大学法人
京都府立医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 竹中 洋

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科・助教
(氏名・フリガナ) 能登 祐一・ノト ユウイチ
4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都府立医科大学医学倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年3月18日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京慈恵会医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 松藤 千弥

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・講師

(氏名・フリガナ) 野中雄一郎・ノナキュウイチロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 関西医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 友田 幸一

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部 診療教授
(氏名・フリガナ) 埜中 正博 (ノナカ マサヒロ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	関西医科大学医学倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	関西医科大学動物実験委員会	<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4年 4月 1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 新井 一

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科 教授

(氏名・フリガナ) 服部 信孝 (ハットリ ノブタカ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	順天堂大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人鳥取大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 中島 廣光

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 花島 律子・ハナジマ リツコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	鳥取大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4 年 3 月 31 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 岐阜薬科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 原 英彰

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 薬学部・特命教授
(氏名・フリガナ) 保住 功・ホズミ イサオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	岐阜薬科大学、岐阜大学、国際医療福祉大学、富山県立大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 熊ノ郷 淳

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経変性疾患領域の基礎的調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・教授

(氏名・フリガナ) 望月 秀樹・モチヅキ ヒデキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学医学部附属病院	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 自治医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 永井 良三

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 森田 光哉・モリタ ミツヤ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年2月16日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北海道大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 寶金清博

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究院・教授
- (氏名・フリガナ) 矢部 一郎・ヤベ イチロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	北海道大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人国立病院機構松江医療センター

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 井岸 正

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 副院長

(氏名・フリガナ) 古和 久典 ・ コワ ヒサノリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	松江医療センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人新潟大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 牛木 辰男

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 脳研究所 教授
(氏名・フリガナ) 柿田 明美 ・ カキタ アキヨシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	新潟大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 鳥羽 研二

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 老年病理学研究チーム・研究部長

(氏名・フリガナ) 齊藤 祐子・サイトウユウコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京都健康長寿医療センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 愛知医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 祖父江 元

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経変性疾患領域の基盤的調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 加齢医科学研究所・教授

(氏名・フリガナ) 岩崎 靖 (イワサキ ヤスシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	愛知医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。